

1-ペンテニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」と、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の一つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基中の水素原子の一つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボ

ニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 10 「シクロアルキルスルホニル基」とは、前記シクロアルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。

- 15 「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

- 20 「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

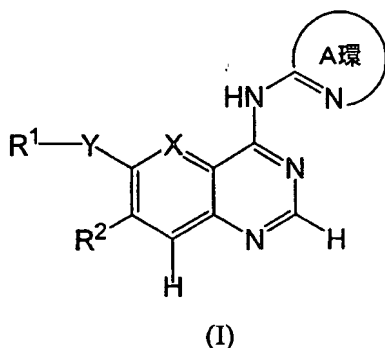
「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

- 25 「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」としては、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル

基、2-アミノエチル基等が挙げられる。

次に本発明に係る式 (I) で表される化合物について更に具体的に開示するために、式 (I)



5 [式中、各記号は前記に同じ] で用いられる記号について説明する。

R¹は、以下の (1)、(2)、(3)、(4)、(5) 及び (6) から任意に選択される一の基又は原子を示す。

- (1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基は
- 10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい)、
- (2) アリール基、
- (3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、
- (4) 炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基 (該基を構成する炭素原子 (Y と結合する炭素原子を除く) の 1 又は 2 が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル
- 15 基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を 1 又は 2 有していてもよい)、
- (5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基
- 及び
- (6) 水素原子

20 R¹が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基」とは、具体的には、例えば、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基又はピラゾリル基等が挙

げられ、これらのうち、トリアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基が好ましく、トリアゾリル基がより好ましい。

また、該ヘテロアリール基は、同一若しくは異なるヘテロアリール基又はアリール基と縮合した9乃至10員の双環のヘテロアリール基を形成していてもよい。

- 5 該9乃至10員の双環のヘテロアリール基としては、例えば、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、キノリル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾピリジニル基等が挙げられる。

- 10 R^1 が示す「アリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

R^1 が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

- 15 R^1 が示す「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の炭素数3乃至7シクロアルキル基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子は除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい。

- 20 該 R^1 としては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-アセチルピペリジニル基、3,4-ジヒドロ-ピリダジニル基等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、N-アセチルピペリジニル基又は3,4-ジヒドロ-ピリダジニル基等が好ましい。

- 25 R^1 が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基」としては、例えば、プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロペニル基がより好ましい。

R^1 としては、上記（1）乃至（6）のうち、（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6

員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（2）アリール基、

（3）直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は

- 5 （4）炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）

が好ましく、（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択される

- 10 ヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）又は

（2）アリール基がより好ましい。

また、 R^1 が上記（1）乃至（5）の場合には、 R^1 は下記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい。

- 15 置換基群 α ：低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい）、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルア
- 20 ミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基

- 25 該置換基の「低級アルキル基」としては、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の低級アルキル基がハロゲン原子で1乃至3置換された基を意味する。

該低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、プロピル基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル基、トリフルオロメチ

ル基又はフルオロメチル基等が挙げられる。

該置換基の「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

- 5 該置換基の「低級アルコキシ基」としては、前記定義の低級アルコキシ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

- 該置換基の「ヒドロキシ低級アルキル基」としては、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基又は1-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基又はエトキシメチル基等が挙げられる。
- 10

- 該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のシクロアルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基等が挙げられる。
- 15

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

- 20 該置換基の「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 該置換基の「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基とアミノ基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。
- 25

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバ

モイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基、エチルメチルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の水素原子の1つが前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の2つの水素原子が同一又は異なる前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のモノ低級アルキルアミノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のジ低級アルキルアミ

ノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

Yは、酸素原子又は硫黄原子を意味する。

以上より、 $-Y-R^1$ としては、具体的には、例えば、

- 5 [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
4-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-メトキシメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
- 10 [1, 2, 3] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
[1, 3, 4] チアジアゾール-3-イルスルファニル基、
1-エチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1, 5-ジメチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
- 15 イミダゾール-2-イルスルファニル基、
3-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル基、
ピリジン-2-イルスルファニル基、
ピリミジン-2-イルスルファニル基、
- 20 ピラジン-2-イルスルファニル基、
3-シアノピリジン-2-イルスルファニル基、
3-カルバモイルピリジン-3-イルスルファニル基、
3-フルオロピリジン-3-イルスルファニル基、
3-クロロピリジン-3-イルスルファニル基、
- 25 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル基、
フェニルスルファニル基、
2-フルオロフェニルスルファニル基、
2-メトキシカルボニルフェニルスルファニル基、
2-シアノフェニルスルファニル基、

- 2-メトキシフェニルスルファニル基、
2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基、
安息香酸-2-イルスルファニル基、
メチルスルファニル基、
5 エチルスルファニル基、
イソプロピルスルファニル基
シクロペンチルスルファニル基、
シクロヘキシルスルファニル基
2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル基、
10 ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル基
3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、
4-クロロピリジン-2-イルオキシ基、
3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ基、
3-シアノピリジン-2-イルオキシ基、
15 3-メチルピリジン-2-イルオキシ基、
3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、
3-ジフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ
基、
ピリジン-3-イルオキシ基、
20 4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルオキシ基、
3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、
3-フルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、
3-シクロプロピル-ピリジン-2-イルオキシ基、
3-メトキシカルボニルピリジン-2-イルオキシ基、
25 3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、
5-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、
5-フルオロピリジン-3-イルオキシ基、
2, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ基、
3, 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、

- ピリミジン-2-イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、
フェノキシ基、
2-フルオロフェノキシ基、
2, 4-ジクロロフェノキシ基、
5 2, 6-ジフルオロフェノキシ基、
2-アセチル-6-メチルフェノキシ基、
2-フルオロ-6-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
2-フルオロ-6-フルオロメチルフェノキシ基、
2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、
10 2-シアノ-6-メチルフェノキシ基、
2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
2-アセチル-6-フルオロフェノキシ基、
2-クロロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-クロロ-6-エタンスルホニルフェノキシ基、
15 2-クロロ-6-シクロプロピルスルホニルフェノキシ基、
2-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
20 2-メチルスルホニル-4-メチルフェノキシ基、
4-メチルスルホニル-2-メトキシカルボニルフェノキシ基、
2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、
2-クロロ-6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、
2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
25 2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル
)フェノキシ基
エトキシ基、
イソプロポキシ基、
2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、

- 1-メトキシメチル-プロポキシ基、
 - 3-ヒドロキシ-1-メチル-プロポキシ基、
 - 1-ヒドロキシメチル-プロポキシ基、
 - 2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシ-プロポキシ基、
 - 5 2-メトキシプロポキシ基、
 - 2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、
 - 2-ヒドロキシ-エトキシ基、
 - 2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ基、
 - 2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、
 - 10 2-フルオロ-1-メチル-エトキシ基、
 - メチルカルバモイルメチルオキシ基、
 - シクロペンチルオキシ基、
 - シクロヘキシルオキシ基、
 - シクロヘプチルオキシ基、
 - 15 2-ヒドロキシ-シクロペンチルオキシ基、
 - テトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、
 - ブチロラクトン-2-イルオキシ基、
 - 1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ基
 - 3-アリルオキシ基、
 - 20 3-イソプロペニルオキシ基、
 - 1-メチル-アリルオキシ基、ヒドロキシ基、
 - ベンゾチアゾール-2-イルオキシ基、
 - キナゾリン-2-イルオキシ基、
 - 5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジン-4-イ
 - 25 ルオキシ基、
- 等が挙げられ、これらのうち、例えば、シクロペンチルオキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、フェニル-スルファニル基、フェノキシ基、2-フルオロ-フェノキシ基、4H-[1, 2, 4

-] トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル基、イミダゾール-2-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルファニル基、1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル基、3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ基、2-クロロ-6- (メチルスルホニルアミノ) フェノキシ基、5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジン-4-イルオキシ基、2-フルオロ-6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基等が好ましく、2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ基、2-フルオロフェノキシ基、4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ基、2-クロロ-6- (メチルスルホニルアミノ) フェノキシ基、3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジン-4-イルオキシ基、2-フルオロ-6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シアノ-6-メチルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基等がより好ましい。

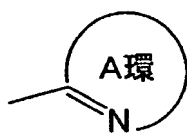
Xは、窒素原子又はCHを示す。

X及びYは、XがCHであり、かつ、Yが酸素原子である場合又はXが窒素原

子であり、かつ、Yが硫黄原子である場合が好ましい。

R²は、水素原子又はフッ素原子を示すが、これらのうち、水素原子が好ましい。

A環が示す「単環の又は双環のヘテロアリール基」とは、前記R¹が示すヘテ
5 ロアリール基のうち、式(I)中のキナゾリン又はピリドピリミジン骨格の4位
に結合する式(II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基を意味する。

該ヘテロアリール基とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選
10 択されるヘテロ原子を各環当たり1乃至3有していてもよい、5又は6員の単環
のヘテロアリール基を意味するか、或いは、9乃至10員の双環のヘテロアリー
ル基を意味する。

該A環としては、具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソ
チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサ
15 ゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミ
ジニル基、チアゾロピリジニル基、チアゾロピラジニル基又はベンゾチアゾリル基
等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリ
ル基、ピラジニル基、チアゾロピリジニル基、ピラゾリル基又はピリジニル基が好ま
20 しく、チアゾロピリジニル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基又はピラゾリル基
がより好ましい。

また、該A環は、前記置換基群βより選択される置換基を同一又は異なって、
1乃至3有していてもよい。

該置換基の「低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基を
意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基等が挙げ
25 られる。

該置換基の「低級アルコキシ基」とは、前記定義の低級アルコキシ基と同様の

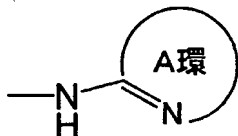
基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

- 5 該置換基の「ヒドロキシアルキル基」とは、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。
- 10 該置換基の「アミノアルキル基」とは、前記定義のアミノアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のアミノアルキル基中のアミノ基がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、メチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。
- 15 該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 該置換基の「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の低級アルコキシ基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。
- 20

以上より、置換基群βより選択される置換基を1乃至3有していてもよい、下記式(II-1)



(II-1)

- 25 で表される基としては、具体的には、例えば、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロ-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イ

- ルアミノ基、5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、チアゾール-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルアミノ基、ピリミジン-4-イルアミノ基、5-メチル-ピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、ピリジン-2-イルアミノ基、5-メチルピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロピリジン-2-イルアミノ基、5-クロロ-チアゾール-2-イルアミノ基、イソキサゾール-3-イルアミノ基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ基、3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基、5-シアノピリジン-2-イルアミノ基、4-メチルチアゾール-2-イルアミノ基、4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ基又はピリダジン-3-イルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、5-メチル-ピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ基又は3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基が好ましい。

式 (I) で現される本発明に係る化合物としては、具体的には、例えば、
 [6-(4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、
- [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-
- 10 アミン、
- (6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(2-フルオロ-フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 15 [6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
- 20 (3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
- [6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-
- 25 アミン、
- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル-アミン、

- ベンズチアゾール-2-イル- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
[6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
5 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -ピリミジン-4-イル-アミン、
10 (5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
[6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン、
(5-クロロ-チアゾール-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
15 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
[6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリ
20 ジン-2-イル-アミン、
[6- (2-ヒドロキシ- (1S) -メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
25 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -イソキサゾール-3-イル-アミン、
[6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イ

- ル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イ
 ル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
 5 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
 2-イル-アミン、
 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾー
 ル-2-イル-アミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 10 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-
 アミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イル-アミン、
 15 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イル-アミン、
 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
 リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
 20 イル] -アミン、
 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン
 (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イル-アミン、
 6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-
 25 b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ
 ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ
 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-

- 4-イル-アミン、
(5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6 - (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
5 6 - (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6 - (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
10 (5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6 - (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6 - (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
15 (5-メチルピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-フルオロピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
20 [6 - (ピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6 - (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
25 [6 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6 - (4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - 3-メチル-[1, 2, 4] チアジア

- ゾール-5-イル-アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) -アミン、
- 5 [6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル] - 3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾー
ル-5-イル-アミン、
[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) -アミン、
- 10 [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル) -アミン、
[6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-
15 d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -
アミン、
[6-(3-シアノーピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-
d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -
アミン、
- 20 [6-(3-アミドピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-
d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -
アミン、
6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル) -N-(1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イ
25 ル-アミン、
6-[(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニ
ル] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d)
ピリミジン-4-イル-アミン、
N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルス

- ルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
 N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
 6-{[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ
 5 ド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} ニコチノニトリル、
 (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2,
 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、
 (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2,
 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、
 10 6-(メチルベンゾエート-2-イル) スルファニル-チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
 15 2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-
 b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 20 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾ
 ル-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [6-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イ
 ル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ
 25 [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
5 [6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (ピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
10 [6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
15 [6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -ピ
20 リジン-2-イル-アミン、
[6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
25 [6- (2-クロロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (2-フルオロ-6- (5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-

- 3-イル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
- [6- (2-フルオロ-4- (メチルスルホニルフェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
- 5 [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -ピラジンを2-イル-アミン、
- 10 [6- (2-クロロ-6- (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 3-フルオロ-2- ({4- [(ピラジンを2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 15 [6- (ブチラクトン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6- (2, 4-ジフルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジンを2-イル-アミン、
- 20 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-[2- (メチルスルホニル) フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、
- 3-フルオロ-2- ({4- [(5-メチルピラジンを2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 25 6- (3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- (3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (5-メチル-ピラジンを2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- (3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (1H-ピラゾール-

- 3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- (アセチルピペリジン-4-イル) オキシ-N- [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピラジン-2-イル
5 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリミジン-4-イル
オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エトキシ] -N- [1, 3] チア
ゾロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
10 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-1, 3-チアゾール-
2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリ
ン-4-イル-アミン、
6- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ) -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イ
ルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-
20 ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル
オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H- [1, 2,
4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
25 6- [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジ

- ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
- 5 ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、
- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
- 6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 1- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
- 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -オン、
- 15 6- [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 [3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
- 25 3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、

- 6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、
 3-クロロ-N, N-ジメチル-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
- 5 6-[2-クロロ-6-(エチルスルホニル) フェノキシ] -N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6-[2-クロロ-6-(シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 [2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) -3-(トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 N-(5-クロロピラジン-2-イル) -6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 25 6-[4-メチル-2-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

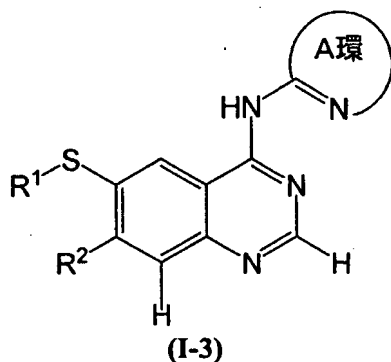
- 1 - [3-メチル-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
- 6 - [2-(フルオロメチル) - 6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 3-メチル-2-({4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- シクロプロピル [3-フルオロ-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
- 6 - [2-フルオロ-6-(メトキシメチル) フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 [6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 15 6 - [2-メチル-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 - [2-(フルオロメチル) - 6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
- [6-(2-フルオロ-6-(メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
- 20 等が挙げられ、これらのうち、例えば、
- [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン
- 25 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン、
- (5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
5 ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- (5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1-メチルピラゾール-3-イルス
ルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
10 3-イル) -アミン、
- [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 15 [6- (2-クロロ-6- (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリ
ン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾ
ール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- (3-クロロピリジン-2-イル) スルファニル- (1H-ピラゾール-
20 3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -
オン、
- 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
25 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
- 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメ
チル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、

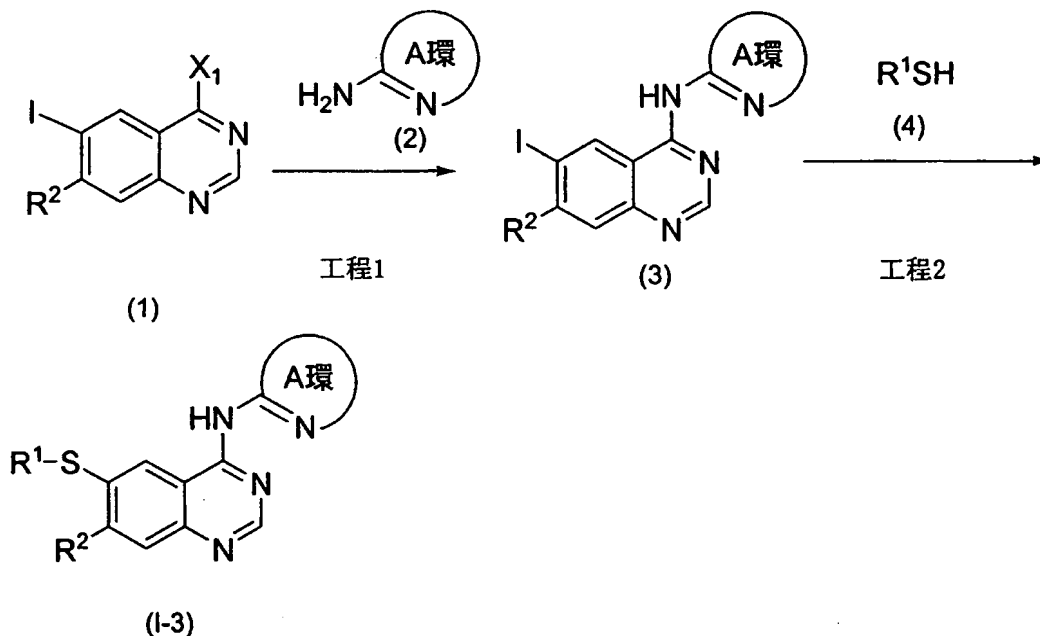
- 6- [2-クロロ-6-(エチルスルホニル)フェノキシ]-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- [2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 6- [2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- [3, 5-ジフルオロ-4-({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 1- [3-メチル-2-([4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
- 6- [2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 3-メチル-2-({4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- シクロプロピル [3-フルオロ-2-([4- [{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- 3-フルオロ-2-({4- [(ピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 6- [2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6- [2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、又は
- [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニルアミド)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン
- が好ましい。

なお、以上で説明した R^1 、 R^2 、X、Y、A環、置換基群 α 、置換基群 β の好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

本発明に係る化合物のうち、式(I-3)



5 で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、 X_1 は、ハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程1) 本工程は、化合物(1)と化合物(2)とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。

化合物(2)中の X_1 としては、塩素原子が好ましい。

10 本工程において用いられる化合物(2)の量は、化合物(1)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは1乃至10時間である。

反応温度は、通常室温乃至溶媒の沸点温度又は200度、好ましくは80度乃至150度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば、フェノール、トルエン、キシレン、

- 5 N, N-ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略す）、N, N-ジメチルアセトアミド（以下、DMAと略す）、N-メチルピロリドン（以下、NMPと略す）、テトラヒドロフラン（以下、THFと略す）、ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられ、中でも、フェノール、エタノール、イソプロパノールが好ましく、フェノールがより好ましい。
- 10

このようにして得られる化合物（3）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- （工程2）本工程は、塩基及び銅塩の存在下、化合物（3）とチオール化合物（4）とを反応させて、本発明に係る化合物（I-3）を製造する方法である。
- 15

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酸化銅等が挙げられる。

- 本工程において用いられる銅塩の量は、化合物（3）1当量に対して、通常0.01乃至20当量、好ましくは0.1乃至3当量、より好ましくは0.2乃至1当量である。
- 20

- 本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン（DBU）、1, 5-アザビスクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、
- 25

中でも例えばアルカリ金属炭酸塩及びピリジン等の芳香族アミンが好ましく、特に例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ピリジンがより好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、用いられる化合物(3)の量及び溶媒の種類により異なるが、化合物(3)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、

- 5 好ましくは1乃至5当量、より好ましくは1乃至3当量である。

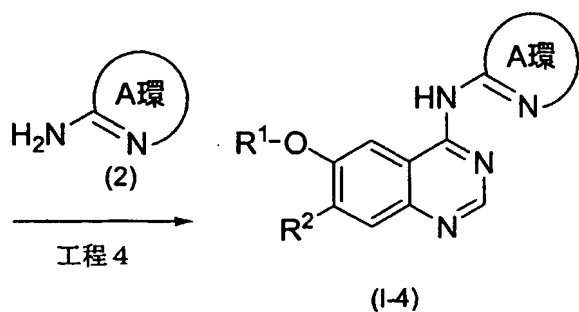
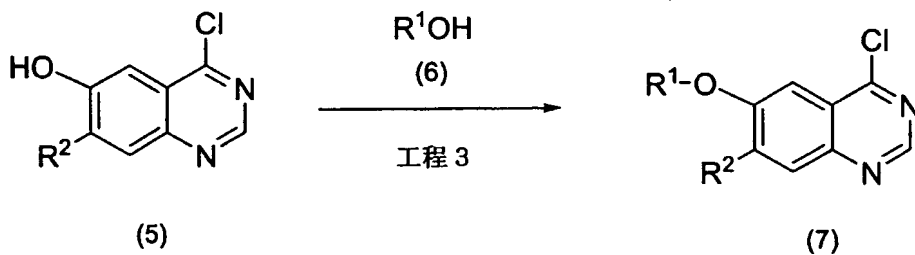
反応時間は、通常0.1時間乃至50時間であり、好ましくは0.5時間乃至20時間、より好ましくは1時間乃至10時間である。

反応温度は、通常50度乃至200度であり、好ましくは80度乃至170度、より好ましくは100度乃至160度である。

- 10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリン、エタノール、イソプロパノール、ジメトキシエタン等が挙げられ、これらのうち、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリンが好ましく、DMA又はDMFがより好ましい。

- このようにして得られる本発明に係る化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物(I-4)は、例えば、以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程3) 本工程は、化合物(5)と化合物(6)をと反応させて、化合物(7)を製造する反応である。本反応は、いわゆるMitsunobu反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えば、(Mitsunobu, O) 著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenyl phosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられる化合物(6)の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

15 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

20 用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

25 反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばTHF、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

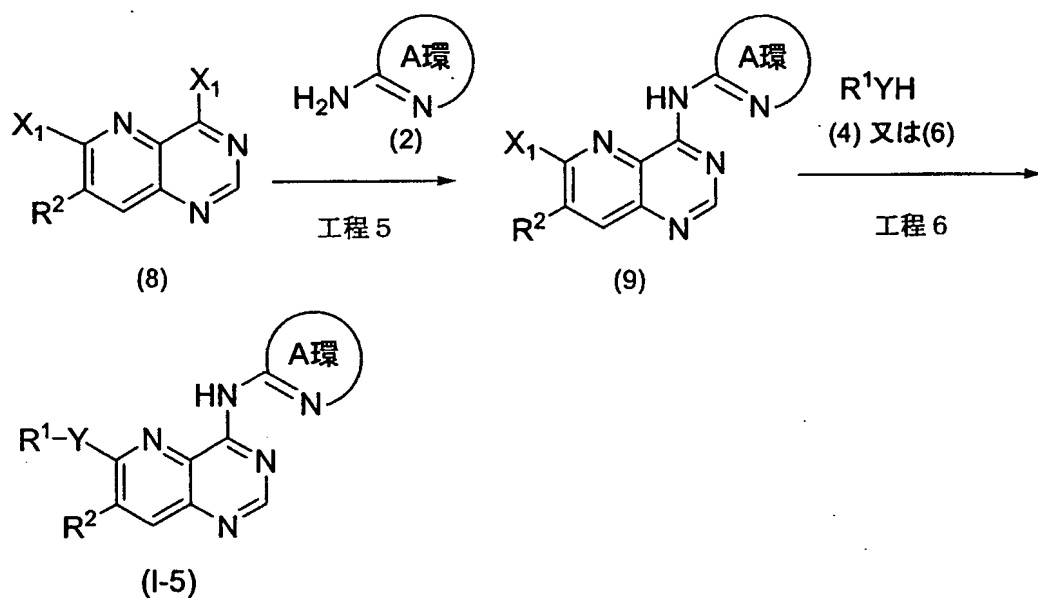
ることができる。

(工程4) 本工程は、化合物(7)と前記化合物(2)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-4)を製造する方法である。

本工程における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程1と同様である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物(I-5)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程5) 本工程は、化合物(8)と前記化合物(2)とを反応させることにより、化合物(9)を製造する方法である。

X_1 としては、塩素原子が好ましい。

15 本反応における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程1と同様である。

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

るか又は単離することなく、次工程に付すことができる。

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物(9)と化合物(4)又は(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-5)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(4)又は(6)の量は、化合物(9) 1当量に対して、1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程において用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシドがより好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(9) 1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、不活性溶媒が好ましく、具体的には、例えば、塩化メチレン、クロロホ

ルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、DMF、DMA、NMP、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、THF、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、イソプロパノール、tert-アミルアルコール等が好ましく、DMF又はDMA等がより好ましい。

反応時間は、通常0. 2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

反応温度は、通常-20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明によって提供される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物(I)に包含される上記式(I-3)、(I-4)又は(I-5)の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキ

シル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

5

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

10 また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

15 本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

20

25

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等）又は液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等）として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従っ

て調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。

(製剤例1)

後述の実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 μ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

(製剤例2)

後述の実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 μ mの大きさの顆粒剤とする。

(製剤例3)

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対して、ステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

(製剤例4)

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して、結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

本発明の化合物を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当たり約0.001～100mg/kg、好ましくは約0.01～50mg/kgであり、より好ましくは、約0.1から10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もある。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

- 10 上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

- 本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、
20 静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

- 経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成

物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水溶性又は非水溶性の技術でコーティングすることができる。

- 5 上記の通常の投与形態に加えて、式 (I) に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200 及び 4, 008, 719 に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

- 10 経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュ剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と 1 又は 2 以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

- 15 一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1 又は 2 以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活
20 性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約 1 mg 乃至 1 g 含み、各カシュ剤又はカプセル剤は、活性成分を約 1 mg 乃至 500 mg 含む。

- 25 式 (I) の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

(表 1)

注射用懸濁液 (I. M.)

	mg/ml
式 (I) の化合物	10
メチルセルロース	5.0

62

T w e e n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

(表 2)

錠剤

	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
T w e e n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

(表 3)

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

(表 4)

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c.	1.2 m g
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

- 5 式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

- 式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式
- 10 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例として

は、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- (b) ビグアナイド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)
- 5 (c) PPARアゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び
- 10 (g) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)
- 15

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

20

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

25 (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社製Wakogel (登録商標) C-300またはバイオタージ社製KP-Sil (登録商標)

Silica プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製 KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art. 5744 を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製 Chromatorex (登録商標) NH (100-250 mesh または 200-350 mesh) を用いた。

マススペクトルは Waters 社製 micromass ZQ を使用しエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) 又は大気圧化学イオン化法 (APCI) で測定した。

NMR スペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、Mercury 400 (400MHz; Varian) 又は Inova 400 (400MHz; Varian) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

d d : ダブルダブレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

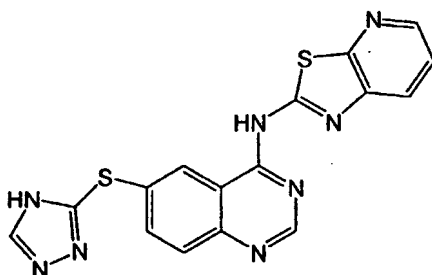
b r : ブロード

5 q : カルテット

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

実施例 1



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾ
リン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン 1.00 g (3.44 mmol) とチア
 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 0.70 g (4.64 mmol)
 をフェノール (10 ml) 中、135度で4時間加熱攪拌した。反応液にク
 ロロホルムを加え、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、
 15 濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル
 ム：メタノール=50：1) により精製し、(6-ヨード-キナゾリン-4-イ
 ル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 486 mg (収率：
 35%) を黄色固体として得た。

得られたヨード体 80 mg (0.197 mmol) のN, N-ジメチルアセト
 20 アミド溶液 (2 ml) に、ヨウ化銅 38 mg (0.197 mmol)、炭酸セシ
 ユム 128 mg (0.394 mmol) 及び3-メルカプト-1, 2, 4-トリ
 アゾール 30 mg (0.295 mmol) を加えた後、140度で5時間攪拌し
 た。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得

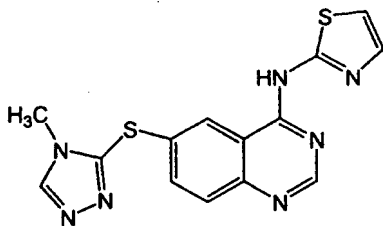
られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝8：1）により精製し、表題化合物15mg（収率：20%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43–7.46 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.69 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記実施例1と同様の方法により、実施例2–21の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

実施例2



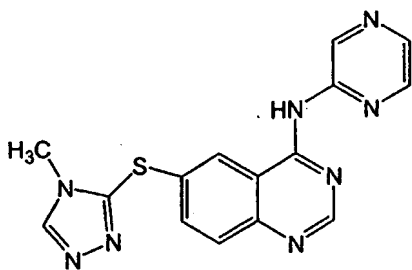
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン

実施例2の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-チアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.60–7.80 (2H, m), 8.00–8.35 (2H, m), 8.49 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例3



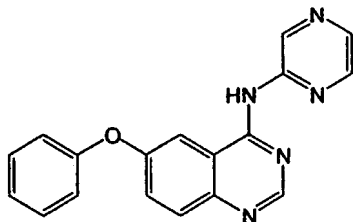
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

- 実施例3の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.68 (3H x 2/3, s), 3.70 (3H x 1/3, s), 7.38-7.70 (2H x 2/3, m), 7.77-7.98 (2H x 1/3, m), 8.03-8.62 (4H, m), 8.62 (1H x 2/3, b r s), 8.70 (1H x 2/3, b r s), 8.99 (1H x 1/3, b r s), 10.00 (1H x 1/3, b r s)

ESI-MS (m/e): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例4



(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

- 15 実施例4の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

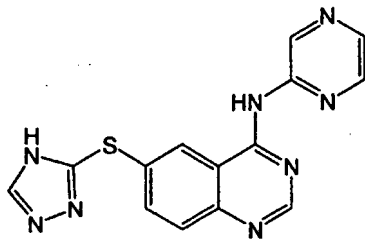
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.06-7.20 (2H, m), 7.35-7.

68

5 2 (3H, m), 7.60–8.30 (5H, m), 8.37 (1H x 1/2, brs), 8.62 (1H x 1/2, brs), 8.89 (1H x 1/2, brs), 10.07 (1H x 1/2, brs)

ESI-MS (m/e) : 316 [M+H]⁺

5 実施例 5



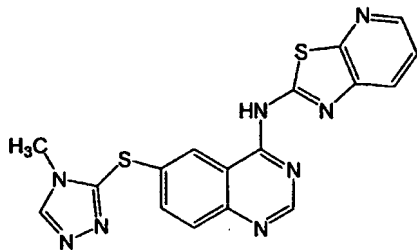
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジシン-2-イル-アミン

実施例 5 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジシン及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.85–7.98 (2H, m), 8.04–8.60 (4H, m), 8.63 (1H x 1/3, brs), 8.74 (1H x 1/3, brs), 8.85 (1H x 2/3, brs), 9.95 (1H x 2/3, brs)

ESI-MS (m/e) : 323 [M+H]⁺

実施例 6



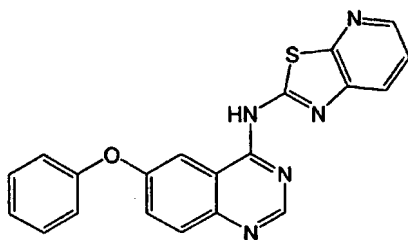
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例6の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.0, 4.4\text{ Hz}$), 7.70-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, dd, $J=4.4, 1.6\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例7



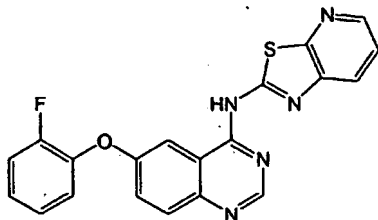
(6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例7の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07-7.27 (3H, m), 7.32-7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, dd, $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 372 $[M+H]^+$

実施例 8



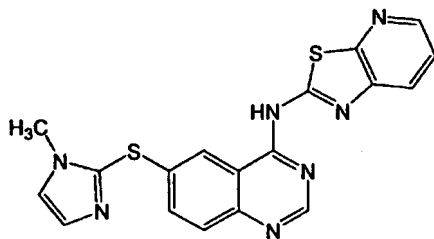
[6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

- 5 実施例 8 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-フルオロフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19-7.77 (6H, m), 7.77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, br-d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 390 $[M+H]^+$

実施例 9



[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

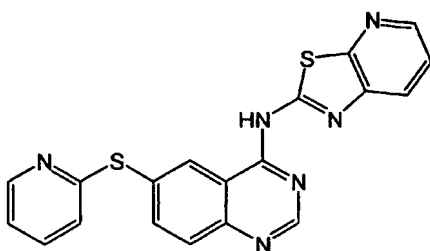
- 15 実施例 9 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプト-1-メチル-イミダゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

を組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.74 (3H, s), 7.15 (1H, br s), 7.41 (1H, br s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.43–8.00 (3H, m), 8.03 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 8.40–8.52 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 10



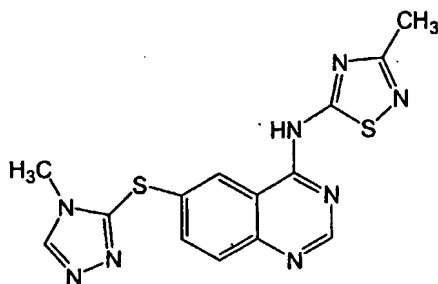
[6-((ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-チアゾ
ロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン]

- 10 実施例 10 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 2-メルカプトピリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04–7.16 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, br-d, $J=8.7$), 7.90–8.04 (2H, m), 8.29 (1H, br s), 8.41–8.52 (2H, m), 8.33 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 11



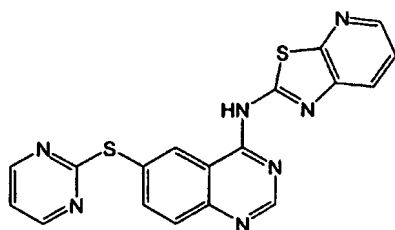
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

- 実施例11の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、5-アミノ-
 5 2-メチル-1,2,4-チアジアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.59 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 10 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.97 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例12

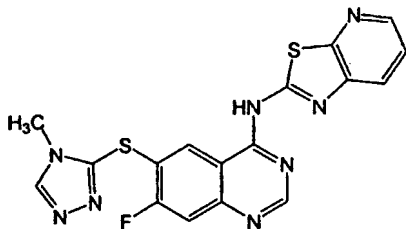


[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

- 15 実施例12の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリミジンを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, t, $J=4.8$), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.80–8.12 (3H, m), 8.40–8.60 (4H, m), 8.78 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 実施例 13

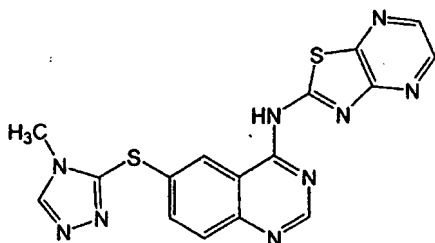


6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-7-フルオロ-2-メチル-2H-キノゾリン-4-イル-1H-ピリジン-2-イル-アミン

- 実施例 13 の化合物は、4-クロロ-7-フルオロ-6-ヨード-キノゾリン、
 10 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-4-メチル 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, br-d, $J=11.1\text{ Hz}$),
 15 7.98 (1H, br-d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br-d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.60–8.90 (2H, m)
 ESI-MS (m/e): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 14



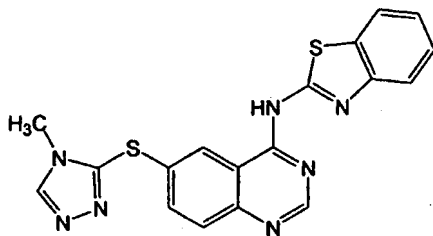
〔6-（4-メチル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔4, 5-b〕ピラジン-2-イル-アミン

実施例14の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ〔5, 4-b〕ピラジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.77 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例15



ベンズチアゾール-2-イル-〔6-（4-メチル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-アミン

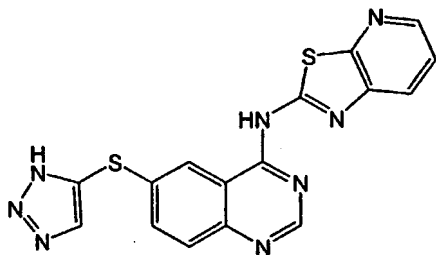
実施例15の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ベンズチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

せることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.68 (3H, s), 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 7.79–7.81 (2H, m), 8.31–8.34 (2H, m) 8.60 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 16



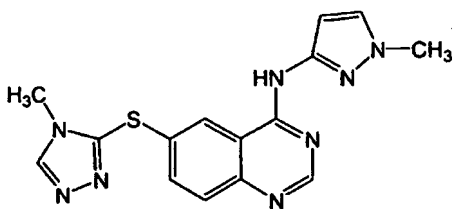
[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 16 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.65–7.86 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 8.39–8.60 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 17



(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル]

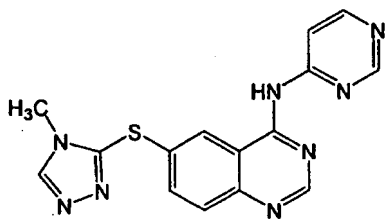
ル]ーアミン

実施例 17 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、3-アミノ-
1-メチル-1H-[1, 2]ピラゾール及び3-メルカプト-4-メチル1,
2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又は
5 これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.
88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),
7.89 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=$
8.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
10 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 18



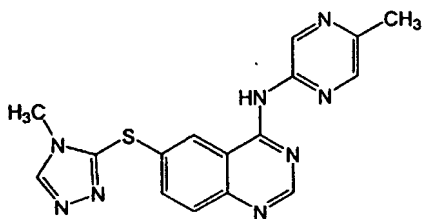
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル-アミン

15 実施例 18 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、4-アミノピリミジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.45 (1H, m),
20 7.59-7.63 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, br s), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 19



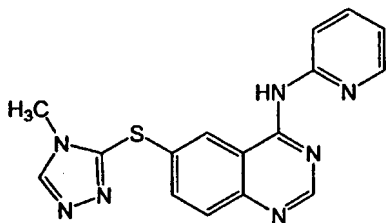
(5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン

実施例 19 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-
5 5-メチルピラジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾール
を用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2. 61 (3H, s), 3. 78 (3H, s),
7. 87 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 95 (1H, dd, $J=8. 8$,
10 2. 0 Hz), 8. 44 (1H, br s), 8. 70 (1H, s), 8. 74
(1H, d, $J=2. 0\text{ Hz}$), 8. 83 (1H, s), 9. 35 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20



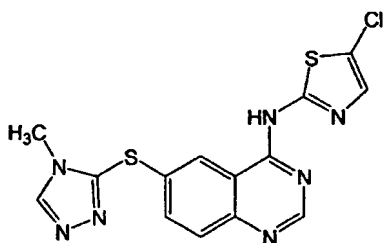
[6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - ピリジン-2-イル-アミン

15 実施例 20 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノピリ
ジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施
例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ
により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.85–7.95 (2H, m), 8.12 (1H, m), 8.26–8.37 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 21



(5-クロロチアゾール-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン

実施例 21 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-

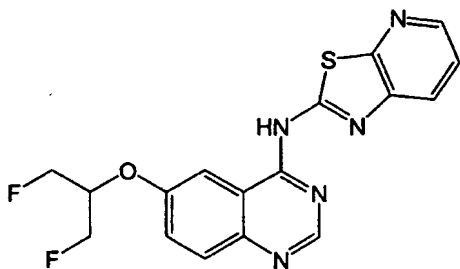
10 5-クロロチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.72 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.70–7.78 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d,

15 $J=1.6\text{ Hz}$), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 22



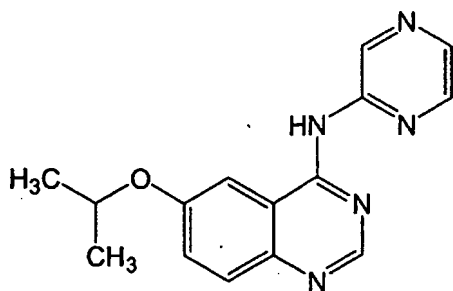
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン500mg (2.78mmol)、
1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール800mg (8.33mmol) 及びト
5 リフェニルホスフィン2.18g (8.33mmol) をTHF 30ml に溶解
し、ジエチルアゾジカルボキシレート3.62g (8.33mmol) を室温で
加えた。反応液をさらに室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2）によ
10 り精製し、4-クロロ-6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン530mg (収率：74%) を黄色固体として得た。

得られたクロロ体38mg (0.147mmol) とチアゾロ[5, 4-b]
ピリジン-2-イル-アミン22mg (0.147mmol) をフェノール(0.
2ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1
15 N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた
残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：
1）により精製し、表題化合物15mg (収率：27%) を黄色固体として得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.70-4.73 (2H, m), 4.84-4.
86 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 7.36 (1H, dd,
20 J=8.0, 4.4Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz),
7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.0,
1.6Hz), 8.04 (1H, d, J=2.8Hz), 8.22 (1H, s),
8.45 (1H, dd, J=4.4, 1.2Hz)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

25 実施例23

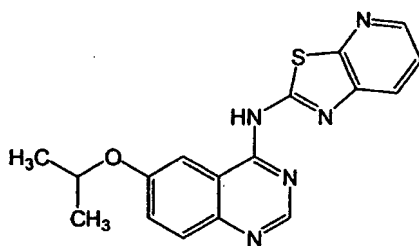


(6-イソプロポキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

実施例 23 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、2-プロパノール及び2-アミノピラジンをを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.70–4.90 (1H, m), 7.19–7.68 (2H, m), 7.89–8.08 (1H x 3/2, m), 8.18–8.40 (2H, m), 8.71 (1H x 1/2, b r s), 8.83 (1H x 1/2, b r s), 10.10 (1H x 1/2, b r s)
- 10 ESI-MS (m/e) : 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 24



(6-イソプロポキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

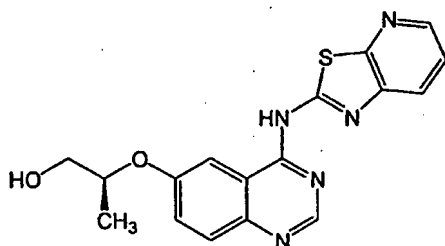
- 15 実施例 24 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.8

5 (1H, b r s), 7. 34 (1H, d d, J=8. 4, 4. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 71 (1H, b r s), 7. 90 (1H, b r s), 7. 95 (1H, d d, J=8. 0, 1. 2Hz), 8. 20 (1H, b r s), 8. 43 (1H, d, J=4. 0Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]⁺

実施例 25



[6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン]

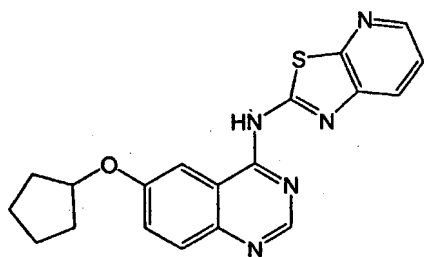
実施例 25 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、(2S)-

10 1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (DMSO) δ : 1. 35 (3H, d, J=6. 0Hz), 3. 61-3. 67 (2H, m), 4. 75 (1H, m), 7. 61 (1H, d d, J=8. 0, 4. 8Hz), 7. 76 (1H, d d, J=8. 8, 2. 4Hz), 8. 04 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 14 (1H, d d, J=8. 0, 1. 6Hz), 8. 19 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 58 (1H, d d, J=4. 8, 1. 6Hz), 9. 27 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 354 [M+H]⁺

20 実施例 26



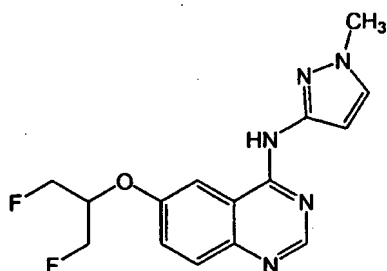
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 26 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、シクロペンタノール及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69–2.05 (8H, m), 5.00 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J=8.0, 6.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, brs), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, brs), 8.43 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 27



[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン

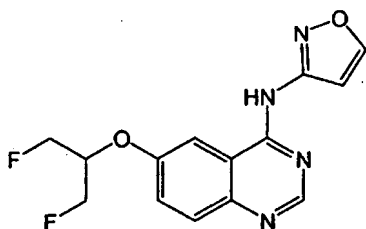
実施例 27 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-[1, 2]ピ

ラゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 4.60–4.70 (2H, m), 4.74–4.85 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 28



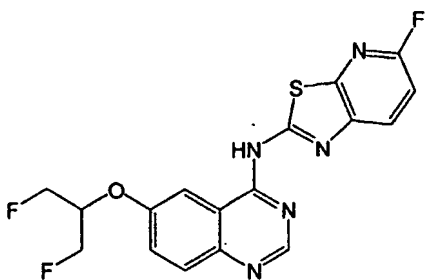
10 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-イソキサゾール-3-イル-アミン

実施例 28 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノイソキサゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.72–4.84 (2H, m), 4.85–4.88 (2H, m), 5.05 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.69 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 29



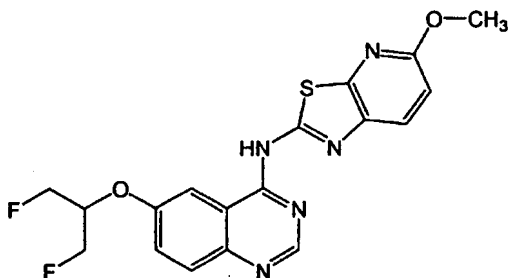
[6-(2-(2-fluoro-1-(2-fluoroethoxy)ethyl)ethoxy)quinazolin-4-yl]
-(5-fluoro-1H-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)amine

実施例 29 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キノゾリン、1,3-ジ
 フルオロ-2-プロパノール及び5-フルオロ-チアゾロ[5,4-b]ピリジ
 ン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又
 はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.71-4.73 (2H, m), 4.83-4.85 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.8$, 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.8$, 2.8 Hz), 7.73
 10 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=8.8$, 1.6 Hz), 8.20 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 30



[6-(2-(2-fluoro-1-(2-fluoroethoxy)ethyl)ethoxy)quinazolin-4-yl]
 15 -(5-methoxy-1H-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)amine

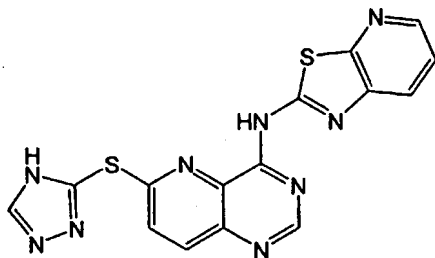
実施例 30 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キノゾリン、1,3-ジ
 フルオロ-2-プロパノール及び5-メトキシ-チアゾロ[5,4-b]ピリジ
 ン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又

はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.04 (3H, s), 4.70–4.75 (2H, m), 4.80–4.86 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78–7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.80 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 31



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン

4、6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン 100mg (0.503mmol) とチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 76mg (0.503mmol) をフェノール (0.3ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。
 15 た。反応液に酢酸エチルを加え、生じた固体をさらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) により精製し、(6-クロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 78mg (収率: 45%) を黄色固体として得た。

20 得られたクロロ体 25mg (0.080mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (1ml) に、DBU 18mg (0.120mmol) 及び3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 12mg (0.120mmol) を加えた後、140度で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取

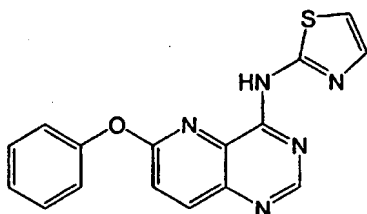
HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 90 : 10 → 10 : 90)

により精製し、表題化合物 4 mg (収率 : 13%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.61–8.63 (2H, m), 9.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例 32



(6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾール-2-イル-アミン

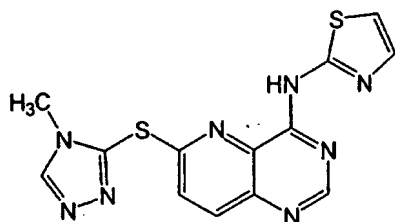
10 ル-2-イル-アミン

実施例 32 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、2-アミノチアゾール及びフェノールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.48–7.52 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.88 (1H, s), 9.53 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 322 [M+H]⁺

20 実施例 33



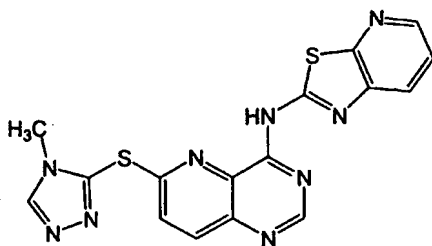
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル-
アミン

実施例33の化合物は、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン、
5 2-アミノチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリア
ゾールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.12 (1H, d, J
= 3.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, d,
10 J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H,
s), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例34



[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニ
15 ル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]
ピリジン-2-イル-アミン

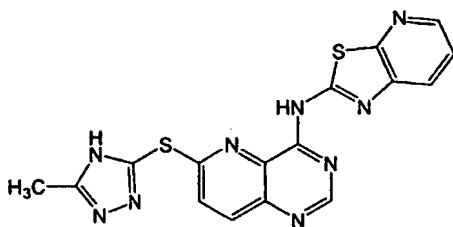
実施例34の化合物は、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン、
チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-

メチルー 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m),
7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.20 (1
5 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 35



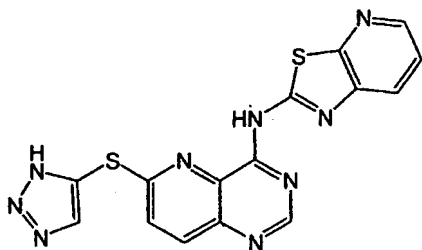
10 [6-(5-メチルー 4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 35 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-5-メチルー 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに
15 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m),
7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.20 (1
H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)

20 ESI-MS (m/e) : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 36



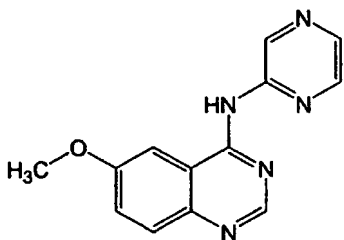
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
イル] -アミン

- 実施例 36 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、
 5 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3H- [1, 2, 3]
 トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (1H, brs), 7.50 (1H, brs), 8.03-8.06 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)
 10 z), 8.48 (1H, brs), 8.90 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 37



(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン

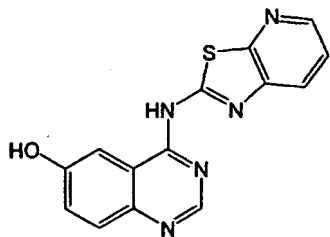
- 実施例 37 の化合物は、4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン及び 2-アミノ
 15 ピラジンをを用いて、実施例 1 において、(6-ヨード-キナゾリン-4-イ
 ル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H x 1/2, s), 4.01 (3H

$\times 1/2$, s), 7.14–8.35 (5H, m), 8.39 (1H $\times 1/2$, brs), 8.72 (1H $\times 1/2$, brs), 8.85 (1H $\times 1/2$, brs), 10.10 (1H $\times 1/2$, brs)

ESI-MS (m/e) : 255 [M+H]⁺

5 実施例 38



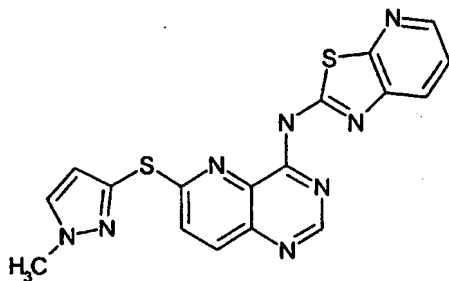
(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 38 の化合物は、6-アセトキシ-4-クロロ-キナゾリン及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 1 において (6-
10 ヨード-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (DMSO) δ : 7.49–7.53 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 7.98 (1H, brs), 8.07 (1H, brs), 8.45
15 (1H, d, J=3.6 Hz), 10.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 296 [M+H]⁺

実施例 39



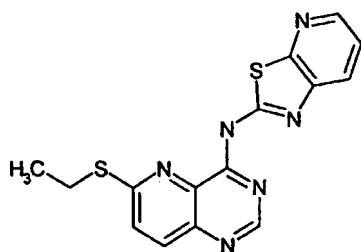
6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 39 の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.09 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.47 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.92 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 40



(6-エチルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

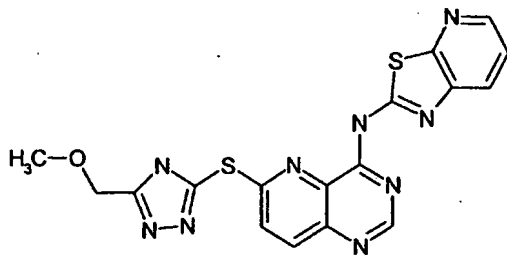
実施例 40 の化合物はエタンチオール、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン及びチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.51 (1H,

dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.95 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 341 $[M+H]^+$

実施例 4 1



- 5 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-
4-イル-アミン

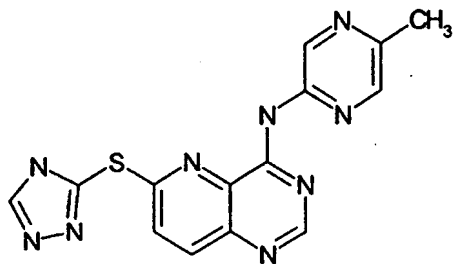
実施例 4 1 の化合物は、3-メルカプト-5-メトキシメチル [1, 2, 4] ト
 リアゾール、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン及びチアゾロ

- 10 [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.55 (3H, s), 4.75 (2H, s),
 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=$
 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d,
 15 $J=8.8\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.96 (1H,
 s)

ESI-MS (m/e) : 424 $[M+H]^+$

実施例 4 2



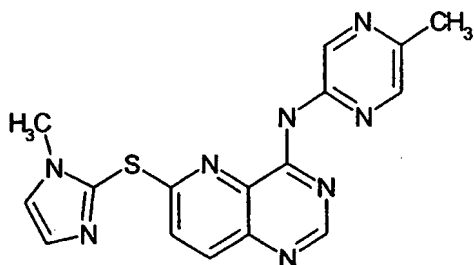
- 20 (5-メチルピラジン-2-イル) -6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 4 2 の化合物は、3-メルカプト- [1, 2, 4] トリアゾール、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン及び2-アミノ-5-メチルピラジンをを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2. 6 0 (3H, s) , 7. 6 4 (1H, d, J = 9. 2 0 Hz) , 8. 0 6 (1H, d, J = 9. 2 0 Hz) , 8. 2 3 (1H, s) , 8. 5 2 (1H, s) , 8. 8 0 (1H, s) , 9. 8 8 (1H, d, J = 1. 6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 4 3



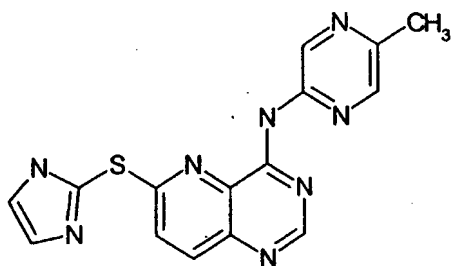
6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

- 15 実施例 4 3 の化合物は、2-メルカプト-1-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンをを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2. 6 0 (3H, s) , 3. 8 2 (3H, s) , 7. 3 4 (1H, d, J = 1. 2 Hz) , 7. 3 9-7. 4 3 (2H, m) , 8. 0 7 (1H, d, J = 8. 8 Hz) , 8. 2 9 (1H, s) , 8. 8 0 (1H, s) , 9. 8 5 (1H, d, J = 1. 2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4 4



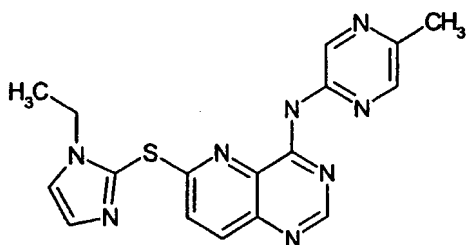
6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

- 実施例 44 の化合物は、2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル
5 ピラジン及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.59 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.35 (2H, s), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 45



15 6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

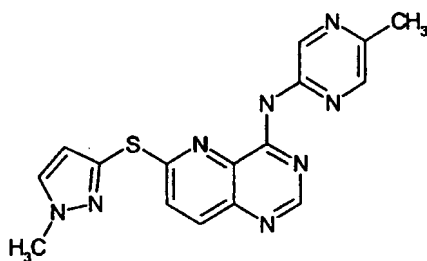
- 実施例 45 の化合物は、1-エチル-2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル-ピラジン及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
20 を組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.5

9 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

5 ESI-MS (m/e): 365 $[M+H]^+$

実施例 46



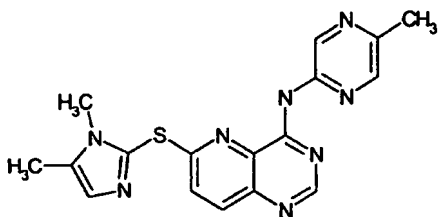
(5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

10 実施例 46 の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.59 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.85 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 351 $[M+H]^+$

20 実施例 47



6 - (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル

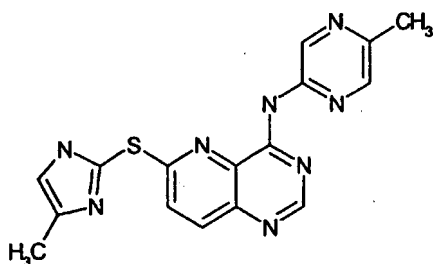
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 47 の化合物は、2-メルカプト-1, 5-ジメチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.84 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 48



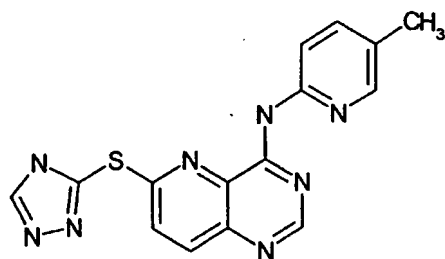
6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

15 実施例 48 の化合物は、2-メルカプト-4-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 49



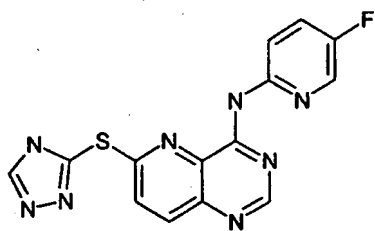
(5-メチルピリジン-2-イル) -6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 49 の化合物は、3-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃ OD) δ : 2.28 (3H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]⁺

実施例 50



(5-フルオロピリジン-2-イル) -6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

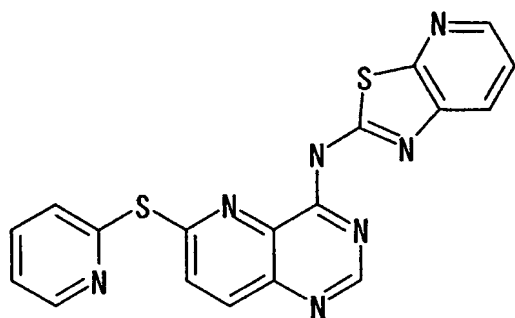
実施例 50 の化合物は、3-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾール、2-アミノ-5-フルオロピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃ OD) δ : 7.51-7.60 (2H, m), 7.63 (1

H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s), 8.77–8.81 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 341 $[M+H]^+$

5 実施例 5 1



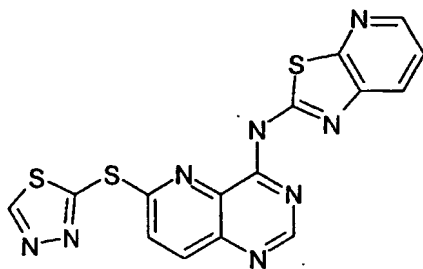
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

- 実施例 5 1 の化合物は、2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39–7.45 (2H, m), 7.67–7.70 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82–7.87 (1H, m), 8.06–8.08 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.48–8.50 (1H, m), 8.67–8.69 (1H, m), 8.97 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 390 $[M+H]^+$

実施例 5 2



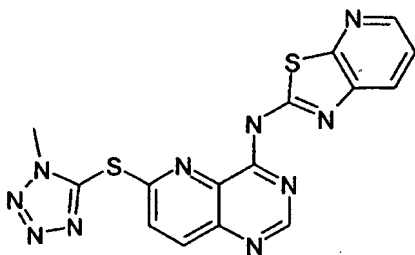
[6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例52の化合物は、2-メルカプト-[1,3,4]チアジアゾール、チア
 5 ゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリド
 [3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方
 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (DMSO) δ 7.46 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz),
 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.6,
 10 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.53 (1H, dd,
 J=1.6, 4.8 Hz), 9.04 (1H, s), 9.52 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 397 [M+H] +

実施例53



[6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル)-ピリド
 15 [3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-
2-イル-アミン

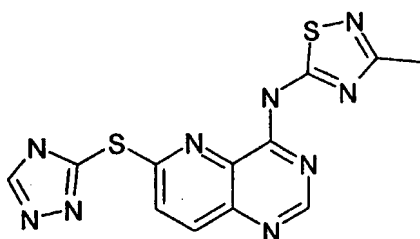
実施例53の化合物は、5-メルカプト-1-メチル-1H-テトラゾール、チ
 アゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリ

ド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 4.15 (3H, s), 7.56 (1H, dd, $J=4.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.19–8.22 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=1.6, 4.6\text{ Hz}$), 9.03 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 54



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン

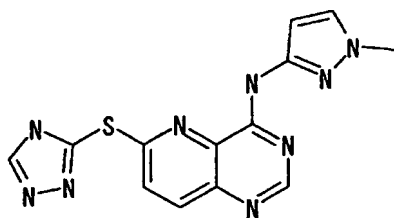
15 実施例 54 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

20 tert-ブトキシカリウム 80 mg (0.72 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に 3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール 54 mg (0.54 mmol) 及び (6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン 100 mg (0.36 mmol) を加えた後、130度で16時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 90 : 10 → 10 : 90) により精製し、表題化合物 3 mg (収率 : 2%) を黄色

固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.53 (3H, s), 7.61 (1H, s), 8.25–8.27 (2H, m), 8.94 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 実施例 55



[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) -アミン

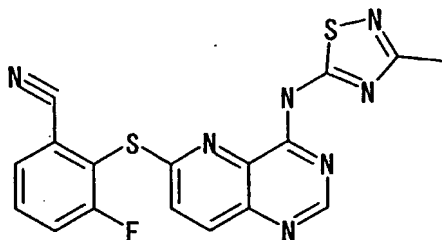
- 実施例 55 の化合物は、3-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾール、3-ア
ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-
d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
らと常法とを組み合わせることにより製造した。

- tert-ブトキシカリウム 120 mg (1.06 mmol) の N, N-ジメチ
ルアセトアミド溶液 (5 ml) に 3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリア
ゾール 128 mg (1.27 mmol) 及び (6-クロロ-ピリド [3, 2-
d] ピリミジン-4-イル) -3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール 11
0 mg (0.42 mmol) を加えた後、130 度で 5 時間攪拌した。反応液に
水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を
逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水: アセトニトリル = 90:10 → 1
0:90) により精製し、表題化合物 57 mg (収率: 33%) を黄色固体とし
て得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=$

3. 6 Hz), 8. 12 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 73 (1H, s),
8. 84 (1H, s) ESI-MS (m/e) : 326 [M+H] +

実施例 56



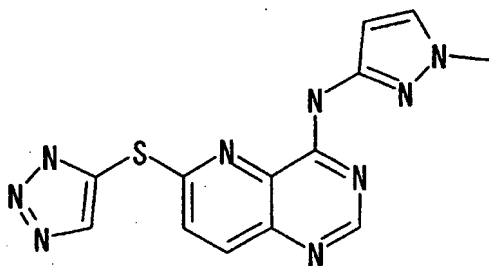
- 5 [6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 56 の化合物は、3-フルオロ-2-メルカプト-ベンゾニトリル、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 59-7. 64 (1H, m), 7. 68 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 75-7. 79 (2H, m), 8. 20 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 98 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 396 [M+H] +

15 実施例 57

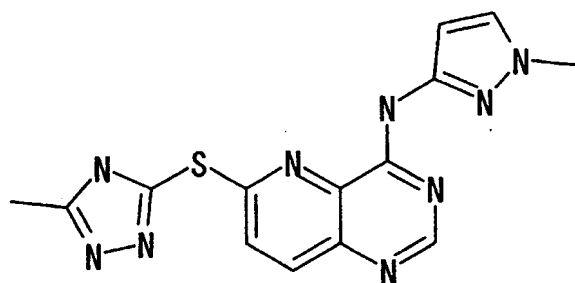


- [6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 57 の化合物は、4-メルカプト-3H-[1, 2, 3] トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.98–8.00 (2H, m), 8.69 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 58



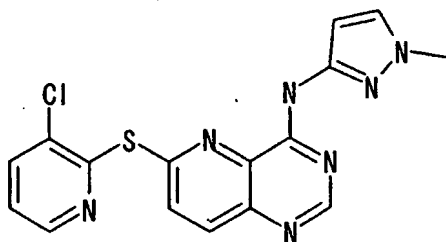
- 10 [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 58 の化合物は、3-メルカプト-5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.70 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 59



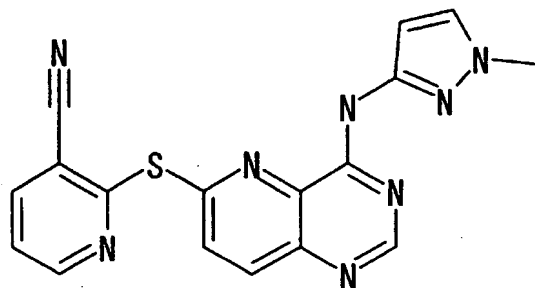
[6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 実施例59の化合物は、3-クロロ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-
 5 1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.17-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=4.5, 1.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例60



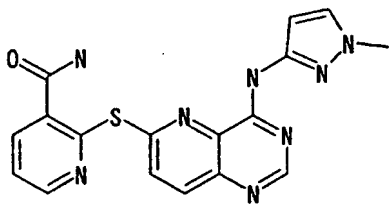
[6-(3-シアノピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 60 の化合物は、3-シアノ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.63-7.65 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.48-8.50 (1H, m), 8.76 (1H, s), 8.79-8.79 (1H, m)

- 10 ESI-MS (m/e) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 61



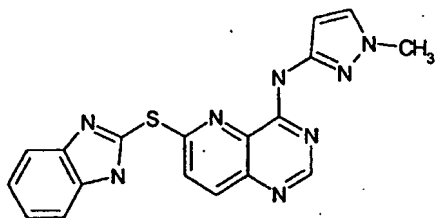
[6-(3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 15 実施例 61 の化合物は、3-カルバモイル-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.80 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.27-7.30 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00-8.02 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS (m/e) : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 6 2



6-((1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イル

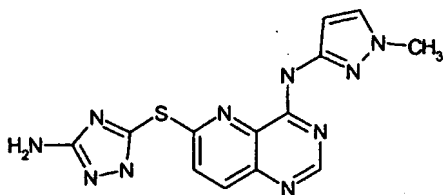
5 ル-アミン

実施例 6 2 の化合物は、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$), 7.45–7.51 (3H, m), 7.70–7.73 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.75 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例 6 3



6-[(5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イル-アミン

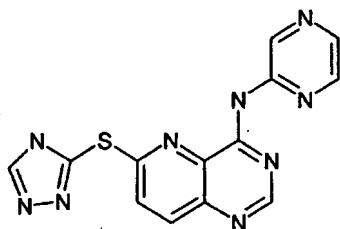
- 20 実施例 6 3 の化合物は、5-アミノ-3-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これ

に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 89 (3H, s) , 6. 93 (1H, d, J = 2. 0Hz) , 7. 59 (1H, d, J=2. 0Hz) , 7. 68 (1H, d, J=9. 0Hz) , 8. 03 (1H, d, J=9. 0Hz) , 8. 63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 341 [M+H]

实施例 64



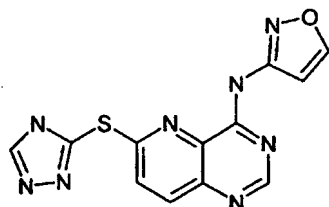
N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルス
ルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 6 4 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、2-アミノピラジン及び 4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.45–8.48 (1H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 324 [M+H]

20 实施例 65



N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-

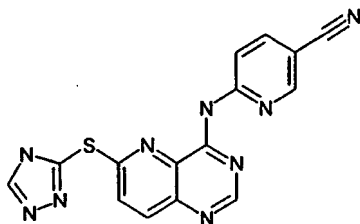
3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 6 5 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
3-アミノオキサゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン
を用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
5 組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7. 3 7 (1H, d, $J=1. 6\text{ Hz}$), 7. 6
9 (1H, d, $J=8. 6\text{ Hz}$), 8. 1 0 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 8.
6 5 (1H, d, $J=1. 6\text{ Hz}$), 8. 7 2 (1H, s), 8. 7 5 (1H,
s)

10 ESI-MS (m/e) : 3 1 3 [$\text{M}+\text{H}$]

実施例 6 6



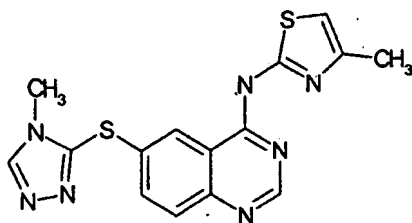
6- {[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ
ド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} ニコチノニトリル

15 実施例 6 6 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
2-アミノ-5-シアノ-ピリジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-
d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7. 7 2-7. 7 5 (1H, m), 8. 2 4
20 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 8. 3 9-8. 4 1 (1H, m), 8. 8 0
(1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 8. 8 5-8. 9 3 (2H, m), 9. 6 2
(1H, s)

ESI-MS (m/e) : 3 4 8 [$\text{M}+\text{H}$]

実施例 6 7



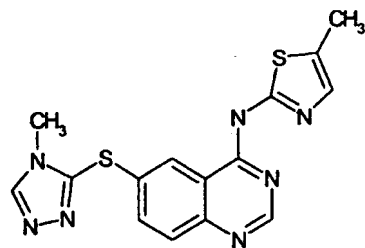
(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6-(4-メチル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル-アミン

実施例67の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4]トリア
 5 ザール、2-アミノ-4-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-
 ヨードキナゾリンを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 6.55 (1H, s), 7.64 (2H, brs), 8.25 (1H, brs),
 10 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例68



(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6-(4-メチル-1, 2,
 15 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル-アミン

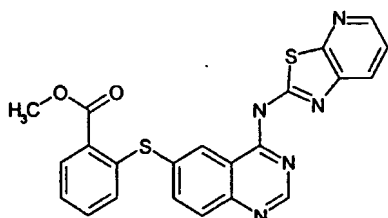
実施例68の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4]トリア
 ザール、2-アミノ-5-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-
 ヨードキナゾリンを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 3.65 (3H, s),
 20 7.13 (1H, s), 7.62 (2H, brs), 8.25 (1H, brs),

8. 31 (1H, s), 8. 46 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 354 [M+H]⁺

実施例 69



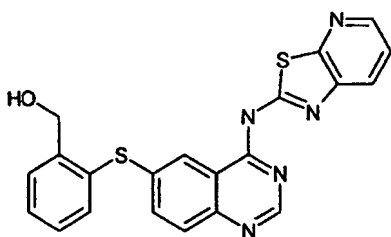
5 6-(メチルベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 69 の化合物は、2-メルカプト-安息香酸メチル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 99 (3H, s), 6. 96 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 23-7. 27 (1H, m), 7. 32-7. 36 (1H, m), 7. 44-7. 48 (1H, m), 7. 91 (1H, br s), 8. 02-8. 08 (4H, m), 8. 45-8. 46 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例 70



20 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

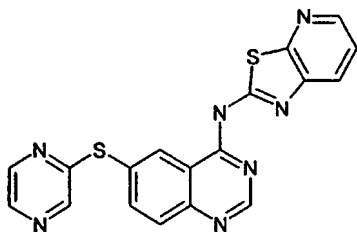
実施例 70 の化合物は、2-ヒドロキシメチル-チオフェノール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを

用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.83 (2H, s), 7.32 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.46–7.48 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 8.67 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例71



10

6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

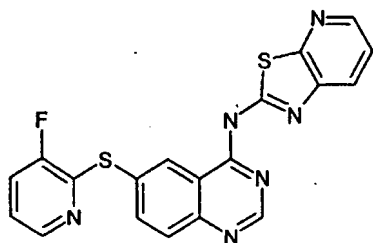
実施例71の化合物は、2-メルカプト-ピラジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 7.51–7.54 (1H, m), 7.97 (1H, brs), 8.07–8.34 (3H, m), 8.48–8.52 (3H, m), 8.60 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.99 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例72

20



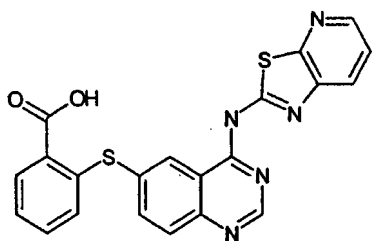
6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 7 2 の化合物は、3-フルオロ-2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ
5 [5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.21-7.25 (1H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.21-8.24 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]⁺

実施例 7 3



6-(ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

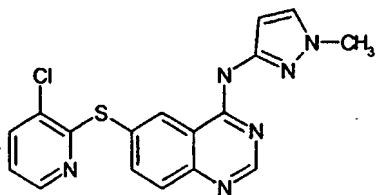
実施例 7 3 の化合物は、2-メルカプト-安息香酸、チアゾロ[5,4-b]ピ
リジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実
施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
20 により製造した。

¹H NMR (DMSO) δ : 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28

(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz), 7.95–8.08 (4H, m), 8.52 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8.90 (1H, br s), 9.13 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e): 432 $[M+H]^+$

実施例 7 4



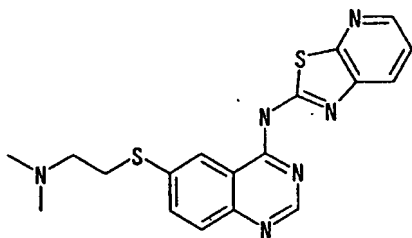
6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

10 実施例 7 4 の化合物は、3-クロロ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチルピラゾール及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

1 HNMR (CD_3OD) δ : 3.88 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.07–7.10 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.69 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e): 369 $[M+H]^+$

実施例 7 5



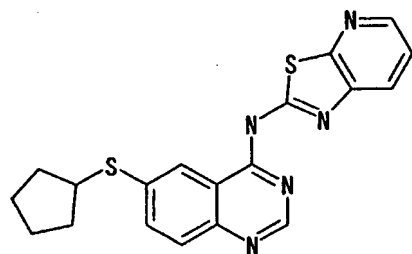
[6-(2-(ジメチルアミノ)エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 75 の化合物は、2-(ジメチルアミノ)エタンチオール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.86 (6H, s), 3.36-3.38 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J=4.0$, 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.69 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 76



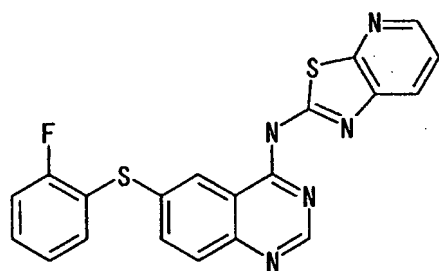
[6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 76 の化合物は、シクロペンタンチオール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施

例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1. 57–1. 78 (6H, m), 2. 19–2. 23 (2H, m), 4. 04–4. 07 (1H, m), 7. 53–7. 57 (1H, m), 7. 83–7. 88 (2H, m), 8. 11–8. 14 (1H, m), 8. 49–8. 51 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 8. 94 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例 77

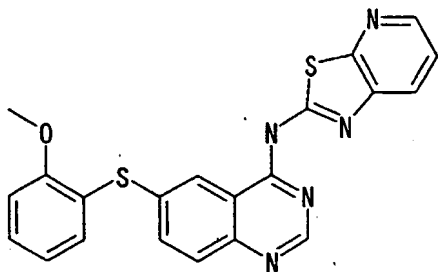


10 [6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 77 の化合物は、2-フルオロチオフェノール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7. 26–7. 30 (1H, m), 7. 36–7. 41 (1H, m), 7. 46–7. 52 (3H, m), 7. 56–7. 84 (2H, m), 8. 04–8. 09 (1H, m), 8. 45–8. 50 (1H, m), 8. 72–8. 88 (1H, m), 8. 93 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]⁺

20 実施例 78



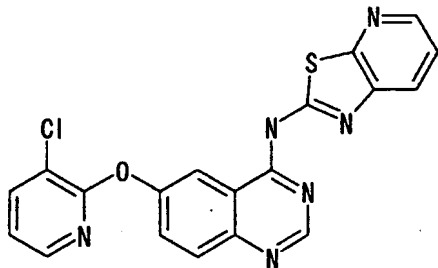
[6-(2-メトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 78 の化合物は、2-メトキシ-チオフェノール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用い
5 て、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.83 (3H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.40-7.44 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m),
10 7.68-7.74 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.48-8.54 (1H, m), 8.72-8.78 (1H, m), 8.92-8.99 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 79



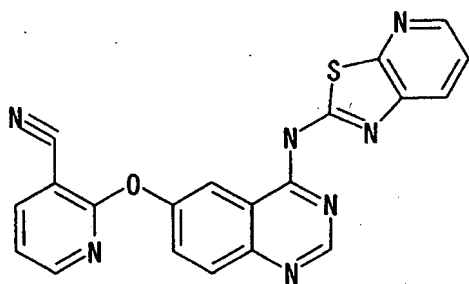
15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ) - キナゾリン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 79 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用い

て、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.30 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$),
 7.54 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, J
 5 =2.4, 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08–
 8.10 (1H, m), 8.15–8.20 (2H, m), 8.51 (1H, d
 d, $J=1.2, 4.8\text{ Hz}$), 8.55 (1H, s), 9.00 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 80



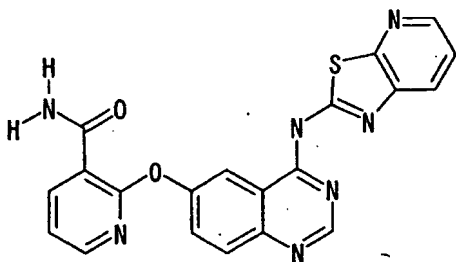
10 [6-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 80 の化合物は、3-シアノ-2-クロロピリジン、チアゾロ [5, 4-
 b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン
 を用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組
 15 み合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.41 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$),
 7.52 (1H, dd, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$), 7.94–8.02 (2H,
 m), 8.07–8.09 (1H, m), 8.44 (1H, dd, $J=1.6,$
 4.8 Hz), 8.48 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$), 8.52
 20 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.98
 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 81



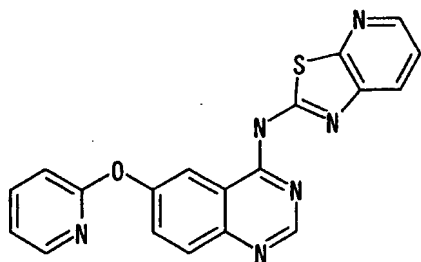
[6-(3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 81 の化合物は、3-カルバモイル-2-クロロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (DMSO) δ 7.30-7.33 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.23-8.27 (2H, m), 8.40-8.44 (1H, m), 8.50-8.56 (1H, m), 8.84-8.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 416 [M+H]⁺

実施例 82



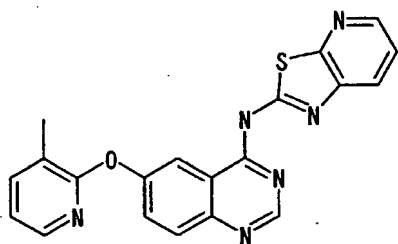
[6-(ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 82 の化合物は、2-フルオロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.24–7.27 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.96–8.00 (2H, m), 8.07–8.09 (1H, m),
 5 8.22–8.24 (1H, m), 8.50–8.51 (2H, m), 8.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$



実施例 83

[6-(3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ

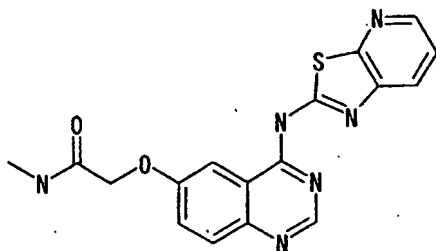
10 アゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 83 の化合物は、2-クロロ-3-メチルピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることで製造した。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.45 (3H, s), 7.19–7.22 (1H, m), 7.59–7.62 (1H, m), 7.83–7.85 (1H, m), 7.93–7.95 (2H, m), 8.03–8.06 (2H, m), 8.34–8.35 (1H, m), 8.58–8.59 (1H, m), 9.10 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 84



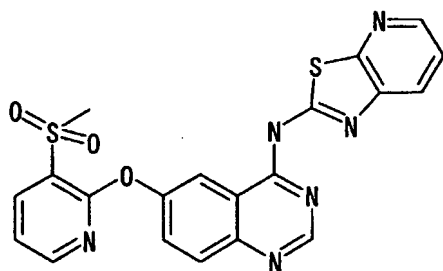
〔6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ) -キナゾリン-4-イル〕 -チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 84 の化合物は、2-ヒドロキシ-N-メチルーアセトアミド、チアゾロ
[5, 4-b]ピリジン-2-イルーアミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ
キナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (DMSO) δ 2.73 (3H, d, J=4.4 Hz), 4.72 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.12-8.13 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.92 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 367 $[M+H]^+$.

实施例 85



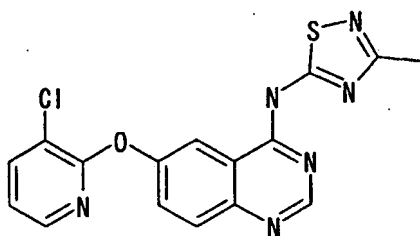
15 イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 85 の化合物は、2-クロロ-3-メチルスルホニルピリジン、及びを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.55 (3H, s), 7.49–7.55 (2H, m), 7.96–8.10 (3H, m), 8.44 (1H, dd, $J=2.0$, 7.6 Hz), 8.48–8.51 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.01 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 86



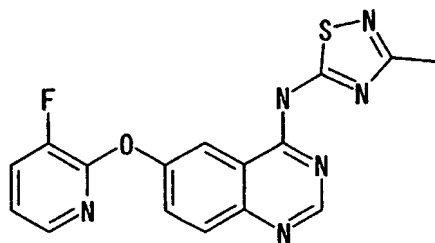
[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 86 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、5-アミノ-3-メチル-
 10 [1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを
 用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (3H, s), 7.09–7.12 (1H, m), 7.76–7.78 (1H, m), 7.86–7.89 (1H, m), 8.
 15 04–8.08 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.98 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 87



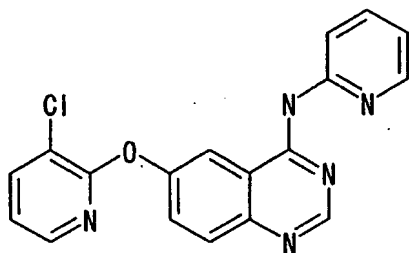
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン

- 実施例 87 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、5-アミノ-3-
 5 メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナ
 ゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
 とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.56 (3H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 88



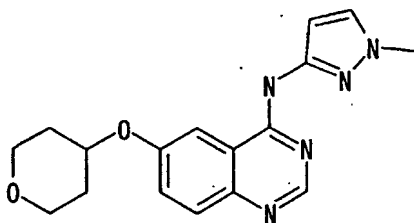
[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
2-イル-アミン

- 15 実施例の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、2-アミノピリジン及び4-クロ
 ロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに
 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, dd, $J=7.6$, 4.9 Hz), 7.25-7.25 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.
 20 49-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J=9.2$, 2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, $J=7.6$, 1.8 Hz), 8.07-8.10
 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 89



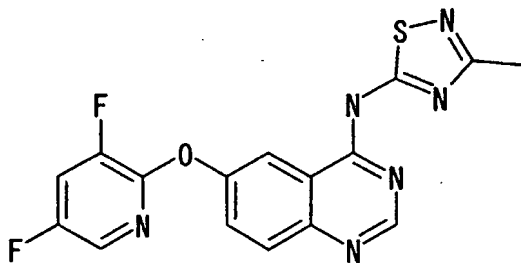
[6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン

- 実施例 89 の化合物は、4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-2H-フラン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- ¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.79-1.82 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.97-4.03 (2H, m), 5.00-5.02 (1H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.25 (1H, s), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 326 [M+H]⁺

15 実施例 90



[6-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - 3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

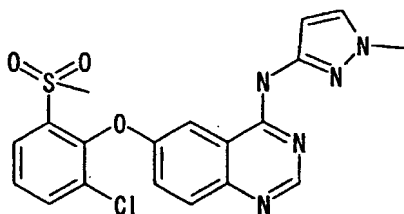
実施例 90 の化合物は、2,3,5-トリフルオロピリジン、5-アミノ-3-

メチルー [1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.47–7.49 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例91



10 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

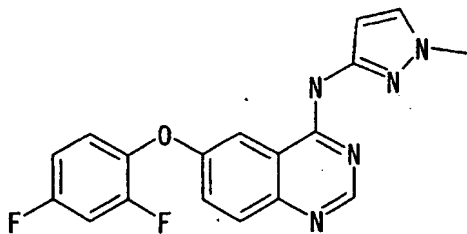
実施例91の化合物は、1,2-ジクロロ-3-メチルスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-メチルー1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと

15 常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.31 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.45–7.55 (2H, m), 7.79 (2H, dd, $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例92



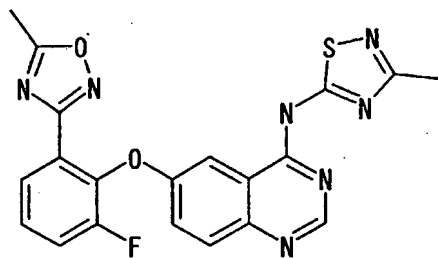
[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 実施例 92 の化合物は、1, 2, 4-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.86-7.00 (3H, m), 7.19-7.34 (2H, m), 7.57-7.7.95 (3H, m), 8.77 (1H, s)

10. ESI-MS (m/e): 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 93



[6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

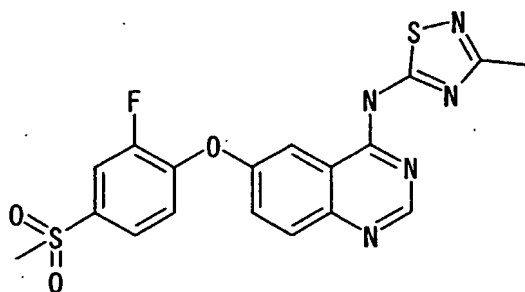
- 15 実施例 93 の化合物は、3-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造

した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63 (3H, s), 1.69 (3H, s), 6.68–6.70 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7 Hz), 6.98–7.00 (1H, m), 7.07–7.09 (1H, m), 7.14–7.15 (1H, m), 7.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 94



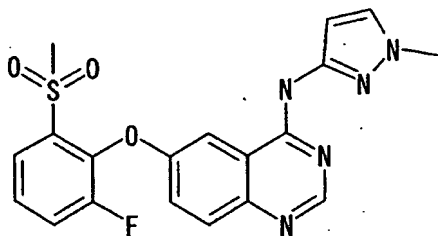
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ))-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

- 10 実施例 94 の化合物は、1,2-ジフルオロ-4-メタンサルホニルベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.33–7.35 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7 Hz), 7.81–7.83 (1H, m), 7.88–7.91 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 95



[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

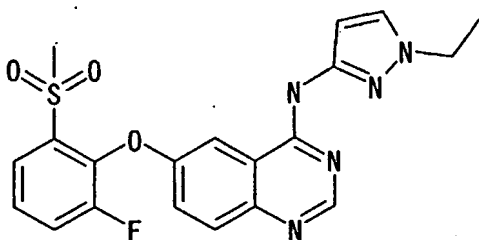
1, 2-ジフルオロ-3-ヨードベンゼン 1.70 g (7.08 mmol)、
メタンスルホン酸ナトリウム 2.17 g (21.2 mmol) とヨウ化銅 4.0
5 3 g (21.2 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (50 ml) 中、1
11 度で 20 時間加熱撹拌した。反応液をろ別後、ろ液にクロロホルムを加え、
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：
1) により精製し、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 987
10 mg (収率：72%) を無色透明溶液として得た。

tert-ブトキシカリウム 320 mg (2.857 mmol) の N, N-ジ
メチルアセトアミド溶液 (24 ml) に 4-[(1-メチル-1H-ピラゾ
ール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-オール 250 mg (1.033 mmol)
1) 及び得られたスルホン体 424 mg (2.219 mmol) を加えた後、
15 77 度で 12 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機
層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有
水：アセトニトリル=90：10→10：90) により精製し、表題化合物 12
0 mg (収率：28%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.32 (3H, s), 3.85 (3H, s),
20 6.87 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz),
7.51-7.54 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=9.0,
2.7 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93-7.95
(1H, m), 8.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.76 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 414 $[M+H]^+$

実施例 9 6



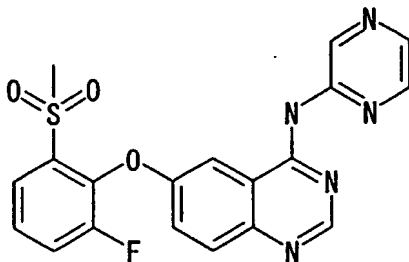
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 9 6 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 30 (3H, s), 4. 12 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 82 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7. 37 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7. 49-7. 57 (3H, m), 7. 85-7. 95 (3H, m), 8. 58 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 428 $[M+H]^+$

実施例 9 7



- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピラジンを2-イル-アミン

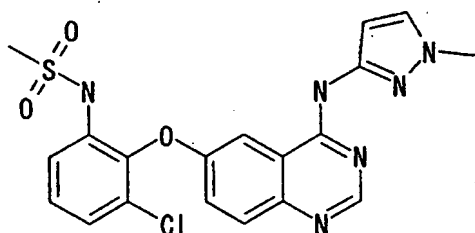
実施例 9 7 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン、2-アミノピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実

施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.31 (3H, s), 7.48–7.53 (3H, m), 7.85–7.96 (3H, m), 8.31–8.34 (2H, m),
5 8.57 (1H, s), 9.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 98



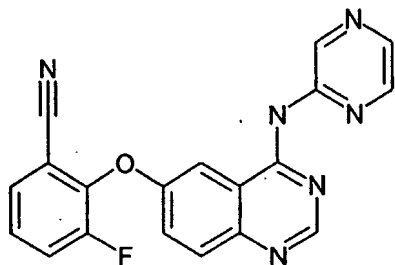
[6-(2-クロロ-6-(メタンサルホニルアミノ)フェノキシ)-キノゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 10 実施例 98 の化合物は、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンサルホンアミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキノゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.95 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.40–7.42 (1H, m), 7.47–7.49 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.70–7.72 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.71 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 実施例 99



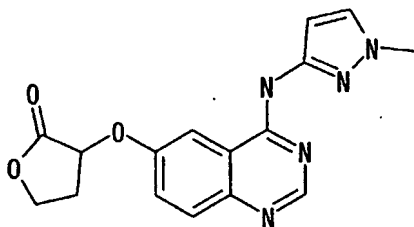
3-フルオロ-2-({4-[(ピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

- 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 3.50 g (15.8 mmol) のトルエン溶液 (180 ml) に 2-アミノピラジン 2.20 g (23.7 mmol)、2,2-ビスジフェニルホスフィノ-1,1-ビナフチル 0.49 g (0.8 mmol)、炭酸セシウム 10.2 g (31.5 mmol)、及びトリスジベンジリデンアセトンパラジウム 0.82 g (0.8 mmol) を加えた後、111度で20時間攪拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml を加えた溶液にアンモニア水 10 ml を加え30分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル溶液で攪拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシー(ピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミンを 1.63 g (収率: 43%) を黄色固体として得た
- tert-ブトキシカリウム 89 mg (0.75 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 60 mg (0.25 mmol) 及び 1,2-ジフルオロベンゾニトリル 105 mg (0.75 mmol) を加えた後、室温で45分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム: メタノール = 9:1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率: 40%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.57-7.59 (1H, m), 7.87-7.92 (4H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 8.43-8.43 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m), 9.55 (1H, s), 10.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 359 $[M+H]^+$

実施例 100



[6-(4-chloro-6-hydroxy-2-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chloro-6-hydroxy-2-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methyl-1H-pyrazole]

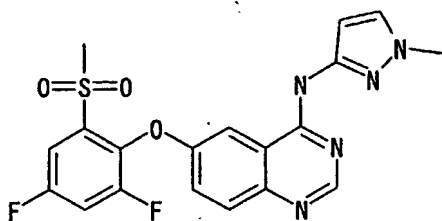
- 4-chloro-6-hydroxy-2-methyl-1H-pyrazole 77 mg (0.43 mmol)、2-hydroxy-4-chloro-6-hydroxy-2-methyl-1H-pyrazole 131 mg (1.28 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 336 mg (1.28 mmol) を THF 7 ml に溶解し、ジエチルアゾジカルボキシレート 558 mg (1.28 mmol) を室温で加えた。反応液をさらに室温で 10 時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、4-chloro-6-(4-chloro-6-hydroxy-2-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methyl-1H-pyrazole を得た。

- 得られたクロロ体と 1-methyl-4-chloro-6-hydroxy-2-methyl-1H-pyrazole 60 mg (0.147 mmol) をフェノール (0.2 ml) 中、140 度で 30 分間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水：アセトニトリル = 90 : 10 → 10 : 90) により精製し表題化合物を 1 mg (収率：1%) を黄色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39–2.44 (1H, m), 2.95–2.96 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.39–4.46 (1H, m), 4.51–4.53 (1H, m), 5.35–5.38 (1H, m), 6.73–6.75 (1H, m), 7.32–7.33 (1H, m), 7.52–7.53 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.17 (1H, s), 8.51 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 326 $[M+H]^+$

実施例 101



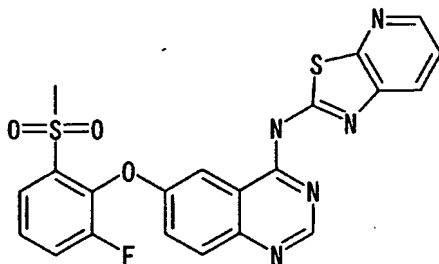
[6-(2,4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾ
リン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 101 の化合物は、1, 2, 5-トリフルオロ-6-(メタンスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.69 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.97-7.99 (2H, m), 8.15-8.17 (2H, m), 8.33-8.36 (2H, m), 9.08 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 432 $[M+H]^+$

実施例 102



- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

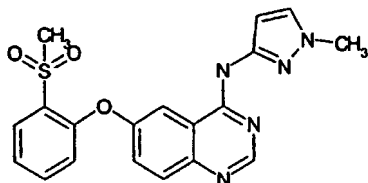
tert-ブトキシカリウム 120 mg (0.61 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イ

ル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 100 mg (0.34 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 116 mg (0.61 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製し、表題化合物 81 mg (収率 : 51%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.41 (3H, s), 7.47-7.48 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.92-7.97 (5H, m), 8.43-8.44 (1H, m), 8.87 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 103



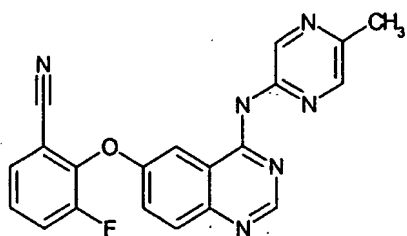
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 103 の化合物は、2-メチルスルホニルフルオロベンゼン、及びを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.69-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.07-8.10 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.54 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 396 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 104



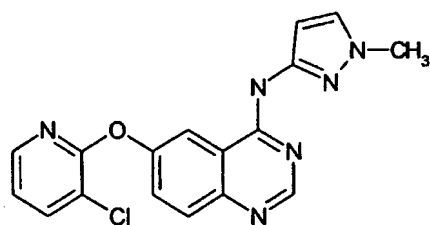
3-フルオロ-2-({4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例157の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、2-アミノ-
5 5-メチルピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実
施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.49 (3H, s), 7.59-7.61
(1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.15 (1H, d, J=2.
10 4 Hz), 8.37-8.40 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, m),
9.28 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 373 [M+H]⁺

実施例105



6-((3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

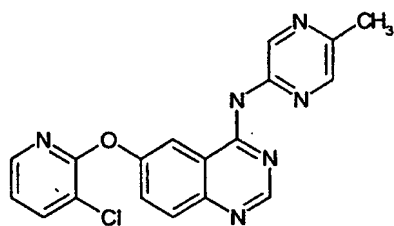
水素化ナトリウム (含60%) 33mg (1.375mmol) のN, N-ジ
メチルアセトアミド溶液 (7ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール80mg (0.332mmol) 及
20 び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル147mg (0.993mmol)
を加えた後、130度で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽

出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール＝9：1）により精製し、表題化合物60mg（収率：51%）を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.79 (1H, m),
 5 7.09–7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.86–7.90 (2H, m), 8.04 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.59 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例106



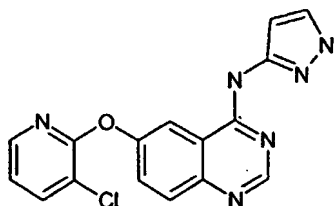
6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例106の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノ-5-メチル
 15 ピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.58 (3H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$),
 20 7.91 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=4.8, 2.0\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 9.72 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例107



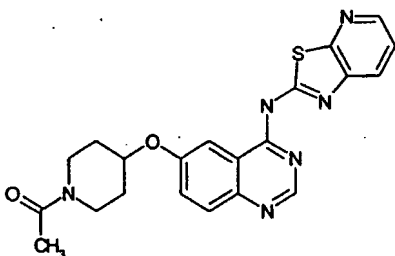
6-(3-クロロピリジン-2-イル) スルファニル- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例107の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 7.12-7.16 (1H, m), 7.59 (1H, b r s), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.62 (1H, b r s)

ESI-MS (m/e) : 339 [M+H]⁺

実施例108



15

6-(アセチルピペリジン-4-イル) オキシ-N-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

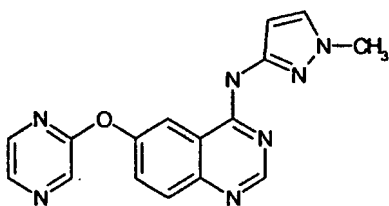
実施例108の化合物は、4-ヒドロキシ-1-アセチルピペリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.

1 9 (2H, m) , 3. 5 4-3. 6 9 (2H, m) , 3. 7 9-4. 6 8 (2
H, m) , 4. 8 7-4. 9 1 (1H, m) , 7. 4 1-7. 4 4 (1H, m) ,
7. 5 1 (1H, d, J=8. 0 Hz) , 7. 7 8 (1H, d, J=8. 0 Hz)
5 2 Hz) , 7. 9 7 (1H, d, J=2. 4 Hz) , 8. 0 3 (1H, d, J=7.
b r s)

ESI-MS (m/e) : 421 [M+H]⁺

実施例109



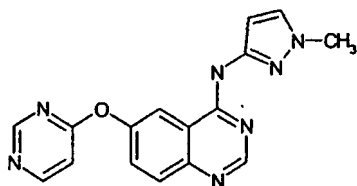
10 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イル オキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例109の化合物は、2-クロロピラジン、3-アミノ-1-メチル-1
H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例9
5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
15 り製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3. 8 8 (3H, s) , 6. 8 3 (1H, d, J
=2. 4 Hz) , 7. 4 6 (1H, d, J=2. 4 Hz) , 7. 6 7 (1H, d
d, J=8. 8, 2. 4 Hz) , 7. 9 1 (1H, d, J=8. 8 Hz) , 8.
1 3 (1H, d, J=2. 4 Hz) , 8. 1 7-8. 1 8 (1H, m) , 8. 3
20 4 (1H, d, J=2. 8 Hz) , 8. 5 3 (1H, d, J=1. 2 Hz) , 8.
6 5 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 320 [M+H]⁺

実施例110



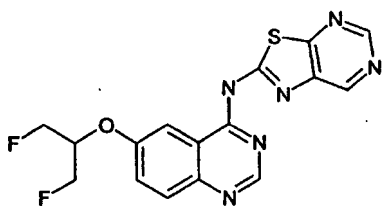
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例110の化合物は、4-クロロピリミジン、3-アミノ-1-メチル-1
5 H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例9
5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.46 (1H, br s), 7.
10 66 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.16 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.64-8.66 (2H, m), 8.
75 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例111



15

6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1,3]チア
ゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

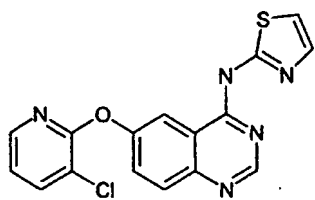
実施例111の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エタノール、
チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒド
20 ロキシキナゾリンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.71-4.82 (2H, m), 4.83-4.
91 (2H, m), 5.05-5.14 (1H, m), 7.61-7.64 (1

H, m), 7.07–7.10 (1H, m), 7.83 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.80 (1H, brs), 8.94 (1H, s), 9.04 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 375 $[M+H]^+$

5 実施例 112



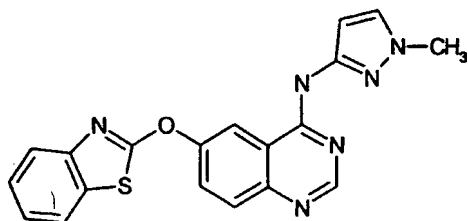
6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

- 10 実施例 112 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノチアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.08–7.13 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.69–7.74 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J=6.0, 2.0$ Hz), 7.91–7.94 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J=4.8, 2.0$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 356 $[M+H]^+$

実施例 113



20

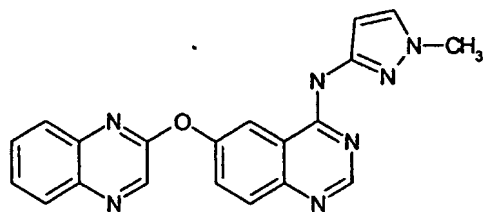
6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 113 の化合物は、2-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.41–7.46 (2H, m), 7.74 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.68 (1H, s)

- 10 ESI-MS (m/e) : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 114



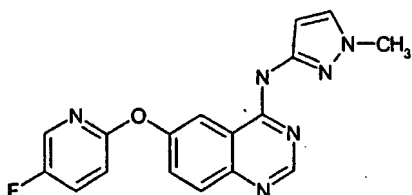
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

- 15 実施例 114 の化合物は、2-クロロキナゾリン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.86 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.57–7.79 (3H, m), 7.90–7.95 (1H, m), 8.06–8.09 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.65 (1H, br s), 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 実施例 115



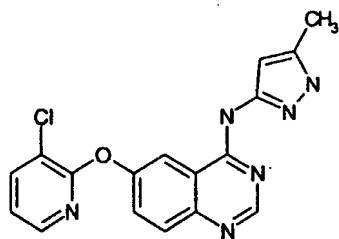
6-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 115 の化合物は、2, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル
5 ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9
5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.48
10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.62-7.66 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.61 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 116



15

6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 116 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-5-メチル
15 1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、
20 実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

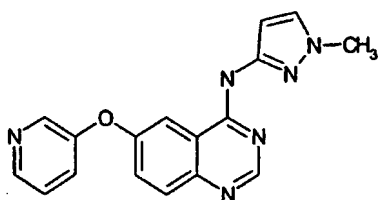
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.33 (3H, s), 7.09-7.12 (1

142

H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz); 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=5.2, 2.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 353 $[M+H]^+$

5 実施例 117



N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

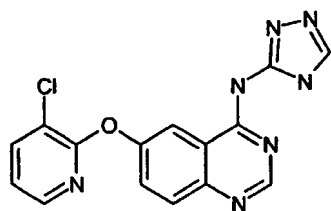
実施例 117 の化合物は、3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1

- 10 H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 8.39 (1H, dd, $J=4.4, 1.2$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 319 $[M+H]^+$

実施例 118



20

6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

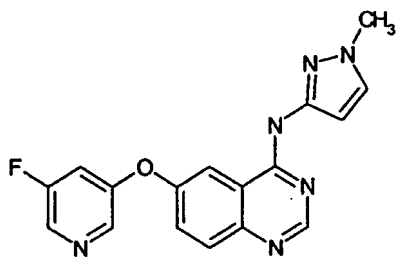
実施例 118 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-4H-[1,

2, 4] トリアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、
実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.10–7.13 (1H, m), 7.69 (2
5 H, br), 7.88 (2H, br), 7.90 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.22 (1H,
d, $J=2.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例119



10

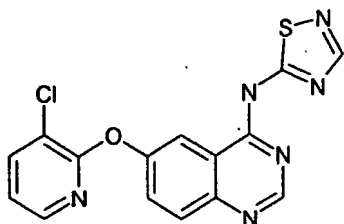
6-[(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N-(1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例119の化合物は、3, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチ
ル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、
15 実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (1H, s), 6.74 (1H, d, J
=2.4 Hz), 7.32–7.36 (1H, m), 7.51 (1H, d, J
=2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.90
20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.
29–8.30 (2H, m), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例120



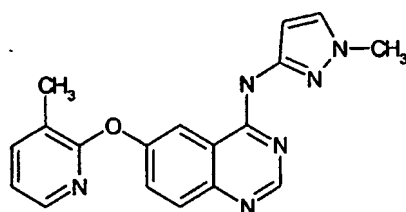
6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-[1, 2, 4]-チア
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 120 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-[1, 2,
5 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実
施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ
とにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.14-7.18 (1H, m), 7.74-7.
77 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.00 (1H, d, J
10 = 8.4 Hz), 8.05-8.06 (1H, m), 8.33-8.34 (1H,
m), 8.36 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.91 (1H, d, J=1.
2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 121



15

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-[(3-メチルピリジ
ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 121 の化合物は、2-クロロ-3-メチルピリジン、3-アミノ-1-
メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用い
20 て、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わ
せることにより製造した。

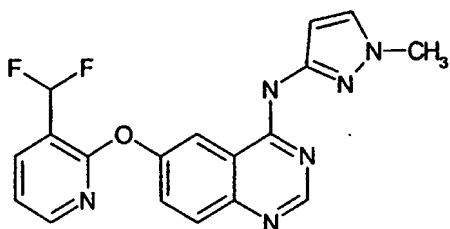
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s),
6.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.

145

4.6 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=7.2, 1.6$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96–7.99 (2H, m), 8.61 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 333 $[M+H]^+$

実施例122



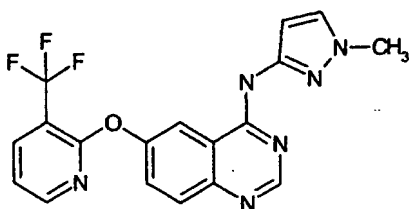
6-{[3-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

10 実施例122の化合物は、2-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.86 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.11 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.20–7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06–8.09 (2H, m), 8.22–8.24 (1H, m), 8.66 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 369 $[M+H]^+$

実施例123



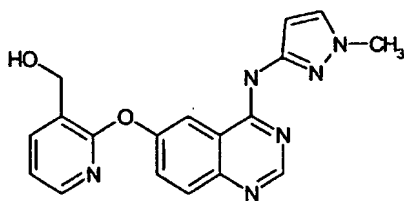
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン

実施例123の化合物は、2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ピリジン、
 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-
 5 キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
 常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.89 (1H, br
 s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, br s), 7.66
 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.
 10 07-8.11 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=3.6Hz), 8.6
 7 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 387 [M+H]⁺

実施例124



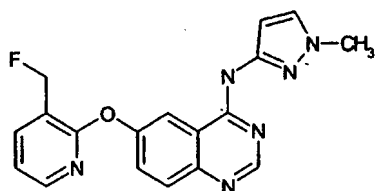
15 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール

実施例124の化合物は、2-クロロ-3-ヒドロキシメチルピリジン、3-ア
 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾ
 リンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
 20 を組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.87 (3H, s), 4.85 (2H, s),
 6.81 (1H, d, J=2.4Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.
 44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.0, 2.
 0Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, dd, J
 25 =6.4, 2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03
 (1H, dd, J=4.8, 2.0Hz), 8.62 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 349 $[M+H]^+$

実施例 125



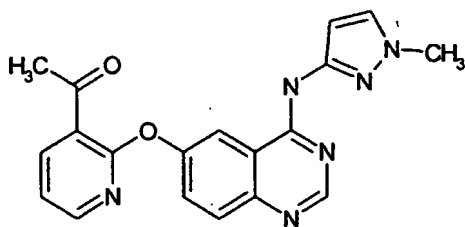
- 5 6-{[3-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 125 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロメチルピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (1H, s), 5.64 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.16-7.19 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 351 $[M+H]^+$

実施例 126



- 20 1-[2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ピリジン-3-イル]エタノン

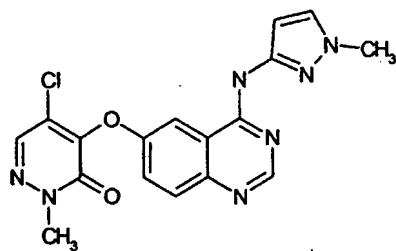
実施例 126 の化合物は、3-アセチル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを

用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.83 (3H, s), 3.88 (3H, s),
6.87 (1H, br), 7.20–7.24 (1H, m), 7.43 (1H,
5 d, $J=2.4\text{ Hz}$); 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1
H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.2
6–8.30 (2H, m), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例127



10

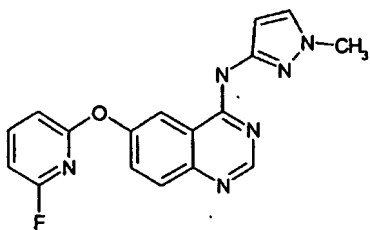
5-クロロ-2-メチル-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ピリダジシン-3(2H)-
オン

実施例127の化合物は、4,5-ジクロロ-2-メチル-3(2H)ピリダジ
15 ノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロ
キシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s),
6.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)
20 z), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d,
 $J=2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H,
s), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例128



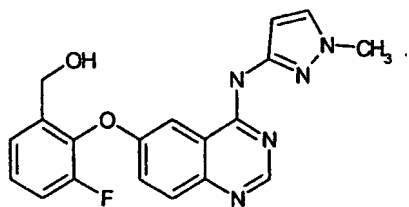
6-[(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N-(1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

- 実施例 128 の化合物は、2, 6-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチ
5 ル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、
実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.74 (1H, dd, $J=8.0, 2.4\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.91
10 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.
68 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.$
8 Hz), 7.89-7.96 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=2.8$
Hz), 8.62 ((1H, s)

ESI-MS (m/e): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例 129



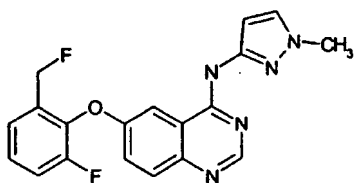
[3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール

- 実施例 129 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゼンメタノール、3-アミ
20 ノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリ
ンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, br), 7.14–7.19 (1H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41–7.44 (2H, m), 7.56 (2H, br), 7.79 (1H, br), 8.55 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 130



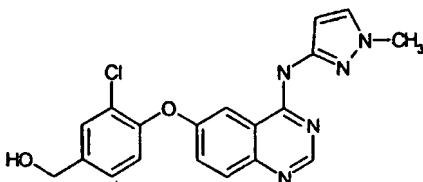
6-[2-フルオロ-6-(フルオロメチル)フェノキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 130 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(フルオロメチル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.25–7.42 (4H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 131



[3-クロロ-4-(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ア

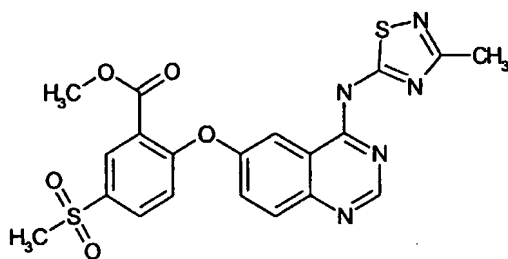
ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール

実施例131の化合物は、4-フルオロ-3-クロロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
5 とを組み合わせることにより製造した

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.80 (1H, br), 7.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.66 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s)
10

ESI-MS (m/e): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例132



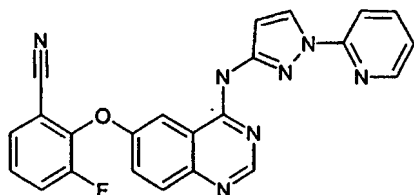
メチル-5-(メチルスルホニル)-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート
15

実施例132の化合物は、2-フルオロ-5-メチルスルホニル-安息香酸メチルエステル、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これ
20 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.55 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.95 (1H, s)
25

ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例 133



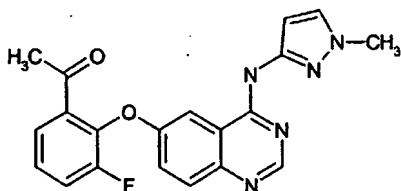
- 3-フルオロ-2-((4-[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-
5 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル

実施例 133 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、3-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10 ¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.23-7.26 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, 8.0, 1.6 Hz), 7.60-7.67 (4H, m), 7.84-7.90 (2H, s), 7.93 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.66 (1
15 H, s)

ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例 134



- 1-[[3-フルオロ-2-((4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
20 ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン

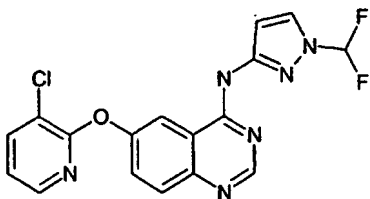
実施例 134 の化合物は、1-(2, 3-ジフルオロフェニル)エタノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.60 (3H, s), 3.85 (3H, s),
6.85 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.37–7.43 (3H, m), 7.
55 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.$
5 8 Hz), 7.69–7.71 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.8$
Hz), 8.61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 135



10 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[1-(ジフルオロメ
チル)-1H-ピラゾール-3-イル]キナゾリン-4-イル-アミン

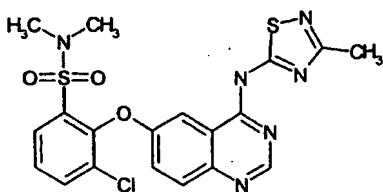
実施例 135 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1-(ジフ
フルオロメチル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリ
ンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを

15 組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.12–7.15 (1H, m), 7.21 (1
H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.70
(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.90–7.94 (3H, m),
8.04 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=$
20 2.4 Hz), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 136



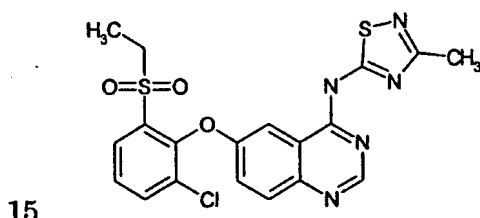
3-クロロ-N, N-ジメチル-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド

実施例 136 の化合物は、2, 3-ジクロロ-N, N-ジメチル-ベンゼンスル
 5 ホンアミド、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び4-
 クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これ
 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.54 (3H, s), 2.92 (6H, s),
 7.53 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.8$,
 10 2.8 Hz), 7.76 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd,
 $J=8.0$, 1.6 Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.02
 (1H, dd, $J=8.0$, 1.2 Hz), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 137



6-[2-クロロ-6-(エチルスルホニル)フェノキシ]-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

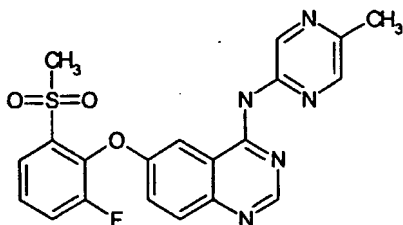
実施例 137 の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(エタンスルホニル) ベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-
 20 6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.5
 4 (3H, s), 3.47 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t,
 $J=8.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.7
 25 1 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6
 Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=$

8. 0, 1. 6 Hz), 8. 89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

実施例138



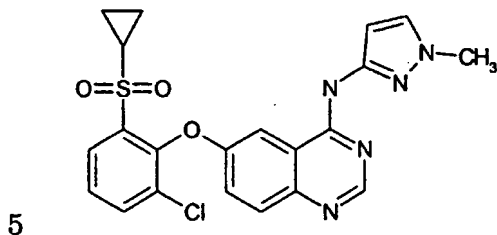
- 5 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン
- 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 2. 70 g (12. 0 mmol) のトルエン溶液 (150 ml) に 5-メチルピラジン-2-アミン 1. 70 g (15. 6 mmol)、2, 2-ビスジフェニルホスフィノー 1, 1-ビナフチル 0. 37 g (0. 6 mmol)、炭酸セシウム 7. 80 g (24. 0 mmol)、及び
- 10 トリスジベンジリデンアセトンパラジウムを加えた後、111度で18時間攪拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml を加えた溶液にアンモニア水 10 ml を加え30分間攪拌した。反応溶液
- 15 を濃縮後、得られた残渣をメタノール溶液で一晩攪拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-N-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミンを 1. 30 g (収率: 42%) を黄色固体として得た
- tert-ブトキシカリウム 57 mg (0. 50 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 50 mg (0. 20 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 94 mg (0. 50 mmol) を加えた後、77度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0. 1% TFA 含有水: アセトニトリル = 90: 10 → 10: 90) により精製し表題化合物 24 mg (収率: 29%) を黄色固体として得た。
- 25 ¹H NMR (CD₃OD) δ: 2. 56 (3H, s), 3. 34 (3H, s),

156

7. 54-7. 70 (3H, m), 7. 90-7. 95 (3H, m), 8. 27 (1H, s), 8. 70 (1H, s), 9. 61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]⁺

実施例139



6-[2-クロロ-6-(シクロプロピルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

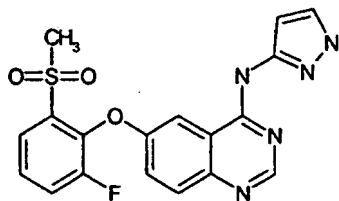
実施例139の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(シクロプロピルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-

10 6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃ OD) δ : 1. 10-1. 13 (2H, m), 1. 28-1. 31 (2H, m), 2. 97-3. 03 (1H, m), 3. 85 (3H, s), 6. 71 (1H, br), 7. 47-7. 55 (3H, m), 7. 68 (1H, br s), 7. 84-7. 87 (2H, m), 7. 98 (1H, dd, J=8. 15 8, 1. 6 Hz), 8. 54 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 456 [M+H]⁺

実施例140



20 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

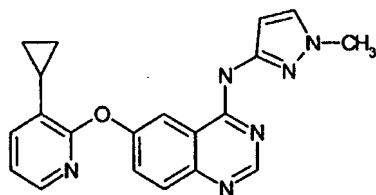
実施例140の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベン

ゼン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.35 (3H, s), 7.48-7.58 (4
5 H, m), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, brs),
7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1H, d, J=7.6Hz),
8.65 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]⁺

実施例141



10

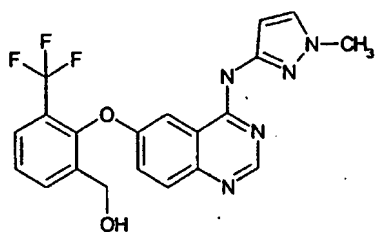
6-[3-シクロプロピルピリジン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-
1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例141の化合物は、3-シクロプロピル-2-クロロピリジン、3-アミ
15 ノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリ
ンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 0.79-0.89 (2H, m), 1.03-1.
08 (2H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 3.88 (3H, s),
6.77 (1H, brs), 7.06-7.09 (1H, m), 7.43 (1H,
20 dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.49 (1H, brs), 7.63 (1H,
d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, d, J=8.4Hz), 7.93 (1
H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.04 (1H, d, J=2.4Hz),
8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 359 [M+H]⁺

25 実施例142



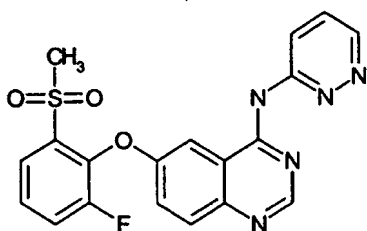
[2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾ
リン-6-イル}オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール

実施例142の化合物は、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-ベンゼ
 ンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-
 6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.53 (2H, s),
 6.77 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.41-7.52 (4H, m), 7.
 72 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.93 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例143



6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-ピリダジ
ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

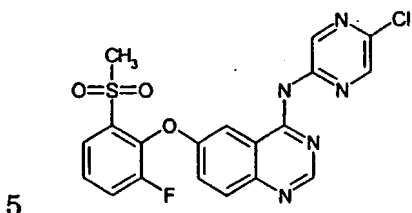
実施例143の化合物は、1,2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベン
 ゼン、3-アミノ-ピリダジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを
 用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.37 (3H, s), 7.51-7.66 (4

H, m), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94–7.96 (3H, m), 8.64 (1H, br), 8.84 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]⁺

実施例 144



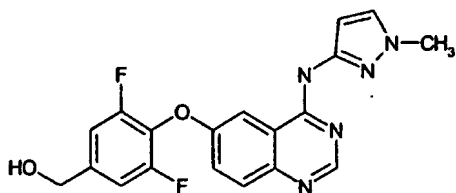
N-(5-クロロピラジン-2-イル)-6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 144 の化合物は、1,2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、2-アミノ-5-クロロピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.37 (3H, s), 7.54–7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.84 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例 145



[3,5-ジフルオロ-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)フェニル]メタノール

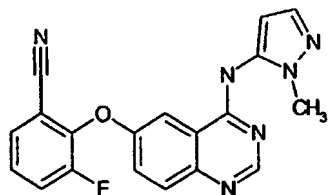
実施例 145 の化合物は、3,4,5-トリフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-

キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.83 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.07–7.09 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 146



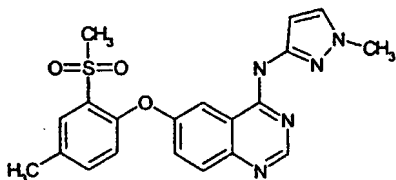
3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例 146 の化合物は、2,3-ジフルオロベンゾニトリル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.70 (3H, s), 7.38–7.44 (1H, m), 7.53–7.60 (3H, m), 7.66–7.69 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 147



6-〔4-メチル-2-(メチルスルホニル)フェノキシ〕-N-(1-メチ

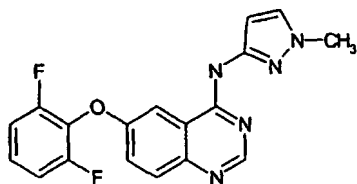
ルー1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例147の化合物は、1-フルオロ-4-メチル-2-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 2.46 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.75 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 410 [M+H]⁺

実施例148



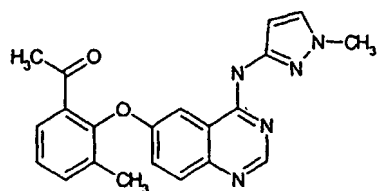
6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例148の化合物は、1,2,3-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 7.03 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.33 (1H, br), 7.50-7.61 (1H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.75 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 354 [M+H]⁺

実施例149



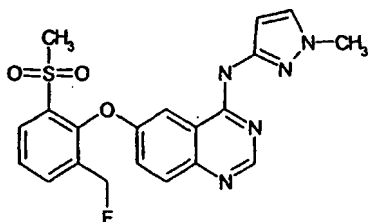
1-[3-メチル-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]
ノ]キナゾリン-6-イル]オキシ)フェニル]エタノン

tert-ブトキシカリウム 82 mg (0.732 mmol) の N, N-ジメ
 5 チルアセトアミド溶液 (5 ml) に 4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール 71 mg (0.295 mmol) 及
 び 1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン 90 mg (0.592 mm
 ol) を加えた後、130度で5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホル
 ムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグ
 10 ラフィー (クロロホルム：メタノール=12：1) により精製し、表題化合物 6
 mg (収率：5%) を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.16 (3H, s), 2.54 (3H, s),
 3.83 (3H, s) 6.90 (1H, br), 7.16 (1H, br), 7.
 33-7.35 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.70 (1
 15 H, d, J=6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.64
 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

実施例 150



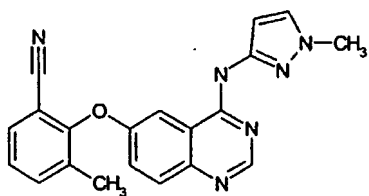
6-[2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-
(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 150 の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-3-(メチ

ルスルホニル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s),
 5 5.23 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.8$,
 3.2 Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.86-7.91
 (3H, m), 8.16 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例151



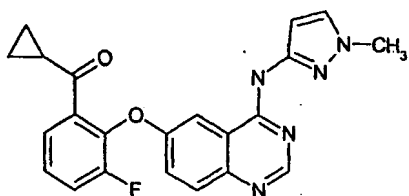
3-メチル-2-((4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]キ
 ナゾリン-6-イル)オキシ)ベンゾニトリル

tert-ブトキシカリウム105mg (0.937mmol) のN, N-ジ
 15 メチルアセトアミド溶液 (5ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール90mg (0.373mmol) 及
 び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル100mg (0.741mmol)
 を加えた後、110度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽
 出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ
 20 フィー (クロロホルム：メタノール=12：1) により精製し、表題化合物31
 mg (収率：23%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.20 (3H, s), 3.82 (3H, s),
 6.80 (1H, br s), 7.28-7.33 (1H, m), 7.43-7.
 45 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, J
 25 =8.4 Hz), 8.55 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 152



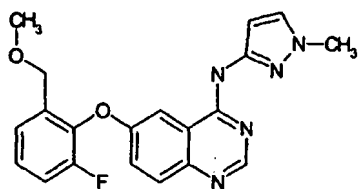
シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン

- 5 tert-ブトキシカリウム 81 mg (0.723 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (6 ml) に 4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-オール 70 mg (0.290 mmol) 及びシクロプロピル (2, 3-ジフルオロフェニル) メタノン 63 mg (0.346 mmol) を加えた後、110度で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロ
- 10 ロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率：31%) を無色固体として得た。

- ¹HNMR (CD₃OD) δ : 0.95-1.00 (2H, m), 1.14-1.18 (2H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 3.84 (3H, s),
- 15 6.92 (1H, br s), 7.33-7.57 (6H, m), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 404 [M+H]⁺

実施例 153



- 20 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

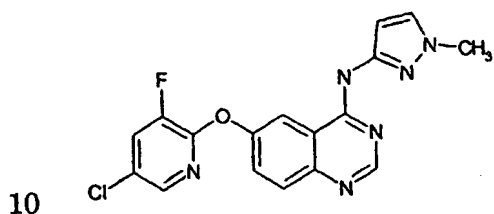
実施例 153 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3- (メトキシメチル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキ

シーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.95 (1H, brs), 7.12–7.17 (2H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.53 (1H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.72 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 154



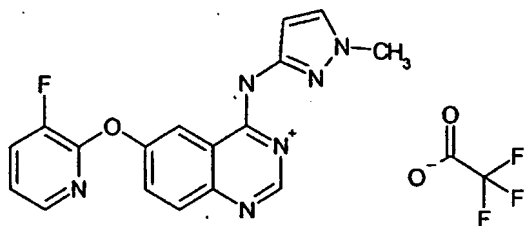
[6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

15 実施例 154 の化合物は、2,5-ジクロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

20 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.70 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 155



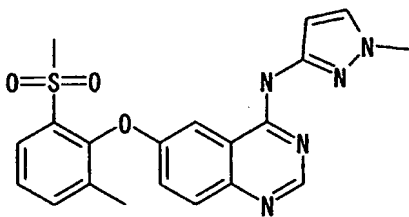
6-((3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 155 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.09–7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.54–7.59 (1H, m), 7.76 (1H, dd, $J=9.0, 2.3\text{ Hz}$), 7.91–7.92 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例 156



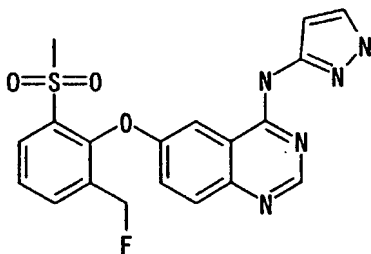
6-[2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 156 の化合物は、2-フルオロ-1-メチル-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-

6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.88–7.00 (1H, br), 7.02–7.12 (1H, br), 7.31 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46–7.54 (1H, br), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.82–7.96 (1H, br), 7.98 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00–8.12 (1H, br)
ESI-MS (m/e): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例157



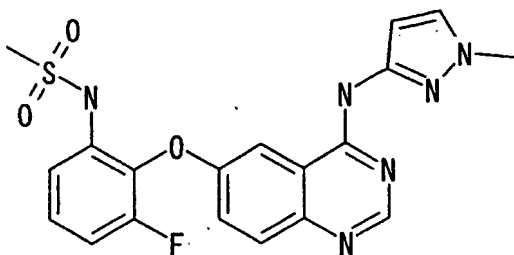
6-[[2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン]

実施例157の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.34 (3H, s), 5.33 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.60–7.77 (4H, m), 7.82–7.90 (1H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 8.16–8.21 (2H, m), 8.50 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例158



[6-(2-フルオロ-6-(メタンサルホンアミド)フェキシ)-キナゾリ
ン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例158の化合物は、N-(2,3-ジフルオロフェニル)メタンサルホン
5 アミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒド
ロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又は
これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s), 3.85 (3H, s),
6.83 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.01-7.03 (1H, m), 7.
10 26-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.4
5 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.79
(1H, d, J=2.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.
68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]⁺

15

本発明に係る化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例1：グルコキナーゼ活性化作用)

本発明に係る化合物を用いて、グルコキナーゼ活性化能を測定した。

前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定
20 は、文献記載の方法(例えば、ディアベテス(Diabetes)、第45巻、
第1671頁-1677頁、1996年等)又はそれに準じた方法によって行う
ことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、

リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

- 5 このアッセイで使用する recombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

- アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2, 2 mM MgCl₂, 1mM ATP, 0.5mM TNAD, 1mM dithiothreitol) を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開始させる
15 (最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

- 20 DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、E_{max} (%) 及びEC₅₀ (μM) を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を表5に示す。

(表5)

本発明化合物のGK活性化能		
化合物番号	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)
実施例 1	1000	0.18
実施例 22	860	0.08
実施例 31	1050	0.09

- 25 本発明に係る化合物は、上記表5に示したように、E_{max} 及びEC₅₀ を指

標として、優れたGK活性化能を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

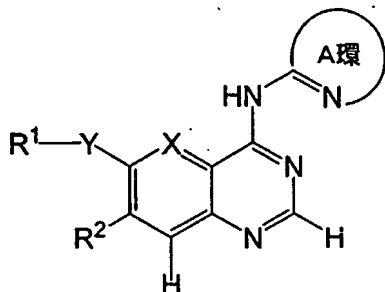
産業上の利用可能性

本発明により、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質が提供される。

- 5 本発明が提供する、式（I）で表される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



(I)

[式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R¹は以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)から任意に選択される一の基又は原子を示し(ただし、R¹が以下の(1)乃至(5)の場合には、R¹は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい)、

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

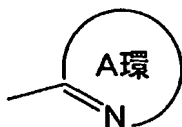
(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい)、

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び

(6) 水素原子

R²は水素原子又はフッ素原子を示し、

20 A環は、式 (II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1 若しくは有していてもよい）を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 置換基群 α : 低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい）、炭素数3乃至7のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい5乃至6員のヘテロアリール基

15

置換基群 β : 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基

- 20 よい）、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基

2. R^1 が、以下の（1）、（2）、（3）及び（4）から任意に選択される一の基（ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25

（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（2）アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい）

- 5 3. R^1 が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基（ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は

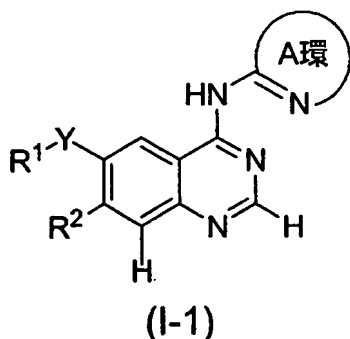
- 10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい）及び

(2) アリール基

4. A環が、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは3は有していてもよい、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である請求項3記載の化合物又はその薬学的

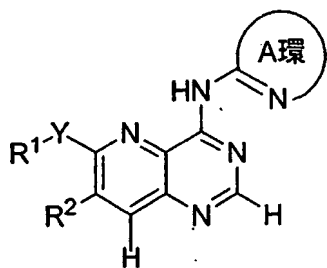
- 15 に許容される塩。

5. 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ] である請求項3又は4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. 式(I)が式(I-2)



(I-2)

〔式中、各記号は前記に同じ〕である請求項3又は4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. Yが酸素原子である請求項5記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
8. Yが硫黄原子である請求項6記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 5 9. 式(I)で表される化合物が、〔6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、
〔6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、
- 10 〔6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、
〔6-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
- 15 〔6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、
(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 〔6-(2-フルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、
〔6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、

- [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾ
ロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -キナゾリン-4-イル] - (3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾー
5 ル-5-イル-アミン、
- [6- (ピリミジン-2-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-
10 アミン、
- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル-
アミン、
- ベンズチアゾール-2-イル- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリ
15 アゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
- [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾ
リン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [6- (4-メチル-4H-
[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イ
20 ル] -アミン、
- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -キナゾリン-4-イル] -ピリミジン-4-イル-アミン、
- (5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2,
4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
- 25 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン、
- (5-クロロ-チアゾール-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2,
4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
- [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イ

- ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]
- 10 ル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル] -イソキサゾール-3-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]
- 15 ル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾール-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-アミン、
- 25 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]

ピリジン-2-イル-アミン、

チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
イル] -アミン、

- 5 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン
(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
ン-2-イル-アミン、
- 6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-
b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 10 (6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ
ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-
4-イル-アミン、
- 15 (5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6- (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6- (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イ
20 ル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6- (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1-メチルピラゾール-3-イルス
ルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 25 6- (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
6- (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-メチルピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ

- ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-フルオロピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-
 イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジ
 5 ン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3,
 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ
 ル-アミン、
 [6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド
 10 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
 2-イル-アミン、
 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジア
 ザール-5-イル-アミン、
 15 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル) -アミン、
 [6- (3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3,
 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾー
 20 ル-5-イル-アミン、
 [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド
 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル) -アミン、
 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 25 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピ
 ラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-
 d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -
 アミン、

[6-(3-シアノーピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、

5 [6-(3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、

6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン、

10 6-[(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン、

N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン、

15 N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン、
6-{[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ニコチノニトリル、

(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、
20 (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、
6-(メチルベンゾエート-2-イル)スルファニル-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

25 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、

6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-

- b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
5 [6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (シクロペンチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
10 [6- (2-フルオロフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
15 [6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
20 [6- (ピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
25 [6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、

- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- 10 [6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
- 15 [6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- 20 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
 [6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- 25 3-フルオロ-2-({4-[(ピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル} オキシ)ベンゾニトリル、
 [6-(ブチラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、

- [6-(2, 4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、
- 3-フルオロ-2-(4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル)オキシ)ベンゾニトリル、
- 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 6-(アセチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1, 3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、

- 6-[(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-(ピリジン-3-イル オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-[(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-[(3-メチルピリジン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 6-{[3-(ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6-{[3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、
- [2-(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル) オキシ] ピリジン-3-イル] メタノール、
- 20 6-{[3-(フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 1-[2-(4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル) オキシ] ピリジン-3-イル] エタノン、
- 25 5-クロロ-2-メチル-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、
- 6-[(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 [3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
- 10 3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
 6- [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ

- リン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジ
 ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルス
 5 ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 10 6- [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-
 イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 1- [3-メチル-2- ([4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミ
 15 ノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-
 (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 3-メチル-2- ({4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 20 シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-
 3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-
 25 4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 6- [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-
 (1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
 [6- (2-フルオロ-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリ
 ン-4-イル] - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン

5 である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる下
 記(i)、(ii)及び(iii)を含有する医薬組成物。

(i) 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容され
 る塩

10 (ii) 以下の(a)～(g)からなる群より選択される少なくとも1つ

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビグアナイド

(c) PPARアゴニスト

(d) インスリン

15 (e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ阻害剤

(g) インスリン分泌促進剤

(iii) 薬学的に許容されるキャリアー

11. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
 20 れる塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

12. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
 れる塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防剤。

13. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
 れる塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. ⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. ⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2004-511480 A (Astra Zeneca AB.), 15 April, 2004 (15.04.04), Full text & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text & JP 2004-512335 A</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 6-336481 A (Zenaca Ltd.), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text & EP 602851 A1 & US 5580870 A</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	JP 2004-511480 A (Astra Zeneca AB.), 15 April, 2004 (15.04.04), Full text & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13	A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text & JP 2004-512335 A	1-13	A	JP 6-336481 A (Zenaca Ltd.), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	JP 2004-511480 A (Astra Zeneca AB.), 15 April, 2004 (15.04.04), Full text & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13												
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text & JP 2004-512335 A	1-13												
A	JP 6-336481 A (Zenaca Ltd.), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family													
Date of the actual completion of the international search 06 June, 2005 (06.06.05)		Date of mailing of the international search report 21 June, 2005 (21.06.05)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer Telephone No.												
Facsimile No.		Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-501914 A (Astra Zeneca AB.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2005年
 日本国実用新案登録公報 1996-2005年
 日本国登録実用新案公報 1994-2005年

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-511480 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.04.15, 全文 & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LIMITED) 2002.05.02, 全文 & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (ゼネカ・リミテッド) 1994.12.06, 全文 & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.06.2005

国際調査報告の発送日

21.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-501914 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.01.22, 全文 & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



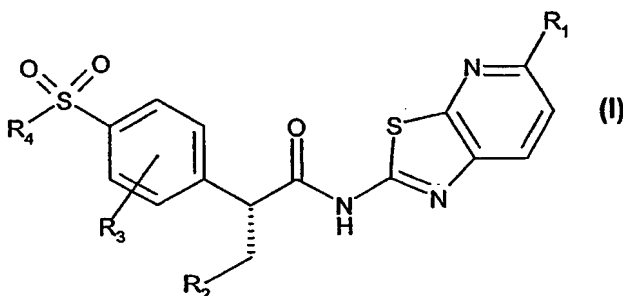
(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095417 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **C07D 513/04, A61K 31/429**
- (54) Agent: **DRESSEL, Jürgen**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: **PCT/EP2005/003454**
- (22) International Filing Date: **1 April 2005 (01.04.2005)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data: **60/559,151 2 April 2004 (02.04.2004) US**
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).**
- (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).**
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **BEBERNITZ, Gregory, Raymond [US/US]; 24 Lanes End, Stow, MA 01775 (US). GUPTA, Ramesh, Chandra [IN/IN]; 2, Sarathi Apt., Opp Gurudwara, Kalyan Nagar, Maninagar, Ahmedabad 380008 (IN). JAGTAP, Vikrant, Vijaykumar [IN/IN]; Sector 3A, Plot N° 44/1, Gandhinagar 382007 (IN). MANDHARE, Appaji, Baburao [IN/IN]; 26, Ambika Bhavan, Behind Uma Traders, Paldi Char Rasta, Ahmedabad 380007 (IN). TULLI, Davinder [IN/IN]; 431/2 Sector 6A, Gandhinagar 382007 (IN).**
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): **ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**
- Published:**
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **THIAZOLOPYRIDINE DERIVATES, PHARMACEUTICAL CONDITIONS CONTAINING THEM AND METHODS OF TREATING GLUCOKINASE MEDIATED CONDITIONS**

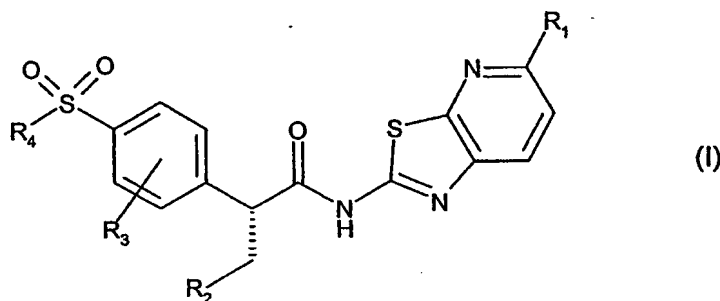


(57) Abstract: The present invention provides compounds of the formula (I) which are activators of glucokinase activity and, thus, may be employed as therapeutic agents for the treatment of glucokinase mediated conditions. Accordingly, the compounds of formula (I) may be employed for the prevention and the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

THIAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL CONDITIONS CONTAINING THEM AND METHODS OF TREATING GLUCOKINASE MEDIATED CONDITIONS

The present invention relates to thiazolopyridine derivatives, pharmaceutical compositions containing them, and to methods of treating glucokinase mediated conditions, in particular, impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes, by employing such compounds.

Accordingly, the present invention provides compounds of the formula (I)



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3 - C_8 cycloalkyl or C_3 - C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl; or

R_5 and R_6 combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring;

m is an integer from 1 to 5;

W is $-NR_8-$ in which

R_8 is hydrogen or lower alkyl; or

R_8 is $-C(O)R_9$, $-C(O)OR_9$, or $-C(O)NR_9R_{10}$ in which

R_9 is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or

R_{10} and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

W is absent provided that R_7 is not hydrogen when R_5 and R_6 are hydrogen and m is an integer of 1;

- 2 -

R₇ is hydrogen, optionally substituted C₁-C₇ alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or

R₇ and R₈ combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the present invention provide pharmacological agents which are glucokinase activators and, thus, may be employed for the treatment of glucokinase mediated conditions. Accordingly, the compounds of formula (I) may be employed for the prevention and treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

Listed below are definitions of various terms used to describe the compounds of the present invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification unless they are otherwise limited in specific instances either individually or as part of a larger group, e.g., wherein an attachment point of a certain group is limited to a specific atom within that group.

The term "optionally substituted alkyl" refers to unsubstituted or substituted straight- or branched-chain hydrocarbon groups having 1-20 carbon atoms, preferably 1-10 carbon atoms. Exemplary unsubstituted alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl and the like.

Substituted alkyl groups include, but are not limited to, alkyl groups substituted by one or more of the following groups: halo, hydroxy, alkanoyl, alkoxy, alkanoyloxy, thiol, alkylthio, alkylthiono, sulfonyl, sulfamoyl, carbamoyl, cyano, carboxy, acyl, alkenyl, alkynyl, aralkoxy, guanidino, heterocyclyl including imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl and the like.

The term "lower alkyl" refers to those alkyl groups as described above having 1-7, preferably 2-4 carbon atoms.

The term "halogen" or "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "alkenyl" refers to any of the above alkyl groups having at least two carbon atoms and further containing a carbon to carbon double bond at the point of attachment. Groups having 2-4 carbon atoms are preferred.

The term "alkynyl" refers to any of the above alkyl groups having at least two carbon atoms and further containing a carbon to carbon triple bond at the point of attachment. Groups having 2-4 carbon atoms are preferred.

The term "alkylene" refers to a straight-chain bridge of 4-6 carbon atoms connected by single bonds, e.g., $-(CH_2)_x-$, wherein x is 4-6, which may be interrupted with one or more heteroatoms selected from O, S, S(O), S(O)₂ or NR, wherein R may be hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, acyl, carbamoyl, sulfonyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl or aralkoxycarbonyl and the like; and the alkylene may further be substituted with one or more substituents selected from alkyl, cycloalkyl, oxo, halogen, hydroxy, carboxy, alkoxy, alkoxycarbonyl and the like.

The term "cycloalkyl" refers to optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-12 carbon atoms, each of which may contain one or more carbon to carbon double bonds, or the cycloalkyl may be substituted by one or more substituents, such as alkyl, halo, oxo, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, acylamino, carbamoyl, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, sulfonyl, sulfonamido, sulfamoyl, heterocyclyl and the like.

Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl and the like.

Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphthyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl and the like.

Exemplary tricyclic hydrocarbon groups include adamantyl and the like.

The term "alkoxy" refers to alkyl-O-.

The term "alkanoyl" refers to alkyl-C(O)-.

The term "alkanoyloxy" refers to alkyl-C(O)-O-.

The terms "alkylamino" and "dialkylamino" refer to alkyl-NH- and (alkyl)₂N-, respectively.

The term "alkanoylamino" refers to alkyl-C(O)-NH-.

The term "alkylthio" refers to alkyl-S-.

The term "trialkylsilyl" refers to (alkyl)₃Si-.

The term "trialkylsilyloxy" refers to (alkyl)₃SiO-.

The term "alkylthiono" refers to alkyl-S(O)-.

The term "alkylsulfonyl" refers to alkyl-S(O)₂-.

The term "alkoxycarbonyl" refers to alkyl-O-C(O)-.

The term "alkoxycarbonyloxy" refers to alkyl-O-C(O)O-.

The term "carbamoyl" refers to H₂NC(O)-, alkyl-NHC(O)-, (alkyl)₂NC(O)-, aryl-NHC(O)-, alkyl(aryl)-NC(O)-, heteroaryl-NHC(O)-, alkyl(heteroaryl)-NC(O)-, aralkyl-NHC(O)-, alkyl(aralkyl)-NC(O)- and the like.

The term "sulfamoyl" refers to H₂NS(O)₂-, alkyl-NHS(O)₂-, (alkyl)₂NS(O)₂-, aryl-NHS(O)₂-, alkyl(aryl)-NS(O)₂-, (aryl)₂NS(O)₂-, heteroaryl-NHS(O)₂-, aralkyl-NHS(O)₂-, heteroaralkyl-NHS(O)₂- and the like.

The term "sulfonamido" refers to alkyl-S(O)₂NH-, aryl-S(O)₂NH-, aralkyl-S(O)₂NH-, heteroaryl-S(O)₂NH-, heteroaralkyl-S(O)₂NH-, alkyl-S(O)₂N(alkyl)-, aryl-S(O)₂N(alkyl)-, aralkyl-S(O)₂N(alkyl)-, heteroaryl-S(O)₂N(alkyl)-, heteroaralkyl-S(O)₂N(alkyl)- and the like.

The term "sulfonyl" refers to alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, aralkylsulfonyl, heteroaralkylsulfonyl and the like.

The term "optionally substituted amino" refers to a primary or secondary amino group which may optionally be substituted by a substituent such as acyl, sulfonyl, alkoxycarbonyl, cycloalkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, heteroaryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, heteroaralkoxycarbonyl, carbamoyl and the like.

The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6-12 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, biphenyl, naphthyl and tetrahydronaphthyl, each of which may optionally be substituted by 1-4 substituents, such as optionally substituted alkyl, trifluoromethyl, cycloalkyl, halo, hydroxy, alkoxy, acyl, alkanoyloxy, aryloxy,

optionally substituted amino, thiol, alkylthio, arylthio, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylthiono, sulfonyl, sulfonamido, heterocyclyl and the like.

The term "monocyclic aryl" refers to optionally substituted phenyl as described under aryl.

The term "aralkyl" refers to an aryl group bonded directly through an alkyl group, such as benzyl.

The term "aralkanoyl" refers to aralkyl-C(O)-.

The term "aralkylthio" refers to aralkyl-S-.

The term "aralkoxy" refers to an aryl group bonded directly through an alkoxy group.

The term "arylsulfonyl" refers to aryl-S(O)₂-.

The term "arylthio" refers to aryl-S-.

The term "aroyl" refers to aryl-C(O)-.

The term "aroyloxy" refers to aryl-C(O)-O-.

The term "aroylamino" refers to aryl-C(O)-NH-.

The term "aryloxycarbonyl" refers to aryl-O-C(O)-.

The term "heterocyclyl" or "heterocyclo" refers to an optionally substituted, fully saturated or unsaturated, aromatic or nonaromatic cyclic group, e.g., which is a 4- to 7-membered monocyclic, 7- to 12-membered bicyclic or 10- to 15-membered tricyclic ring system, which has at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may also optionally be oxidized. The heterocyclic group may be attached at a heteroatom or a carbon atom.

Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, triazolyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl,

2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl, 1,1,4-trioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl and the like.

Exemplary bicyclic heterocyclic groups include indolyl, dihydroindolyl, benzothiazolyl, benzoxazinyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzothiazinyl, quinolindinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, decahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]-pyridinyl or furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl, dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), phthalazinyl and the like.

Exemplary tricyclic heterocyclic groups include carbazolyl, dibenzoazepinyl, dithienoazepinyl, benzindolyl, phenanthrolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, xanthenyl, carbolinyl and the like.

The term "heterocyclyl" includes substituted heterocyclic groups. Substituted heterocyclic groups refer to heterocyclic groups substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of the following:

- (a) alkyl;
- (b) hydroxyl (or protected hydroxyl);
- (c) halo;
- (d) oxo, i.e., =O;
- (e) optionally substituted amino;
- (f) alkoxy;
- (g) cycloalkyl;
- (h) carboxy;
- (i) heterocycloxy;
- (j) alkoxycarbonyl, such as unsubstituted lower alkoxycarbonyl;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) cyano;
- (n) sulfamoyl;

- (o) alkanoyloxy;
- (p) aroyloxy;
- (q) arylthio;
- (r) aryloxy;
- (s) alkylthio;
- (t) formyl;
- (u) carbamoyl;
- (v) aralkyl; and
- (w) aryl optionally substituted with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxyl, amino, acylamino, alkylamino, dialkylamino or halo.

The term "heterocyclooxy" denotes a heterocyclic group bonded through an oxygen bridge.

The term "heterocycloalkyl" refers to nonaromatic heterocyclic groups as described above.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocycle, e.g., monocyclic or bicyclic aryl, such as pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzofuryl and the like, optionally substituted by, e.g., lower alkyl, lower alkoxy or halo.

The term "heteroarylsulfonyl" refers to heteroaryl-S(O)₂-.

The term "heteroaroyl" refers to heteroaryl-C(O)-.

The term "heteroaroylamino" refers to heteroaryl-C(O)NH-.

The term "heteroaralkyl" refers to a heteroaryl group bonded through an alkyl group.

The term "heteroaralkanoyl" refers to heteroaralkyl-C(O)-.

The term "heteroaralkanoylamino" refers to heteroaralkyl-C(O)NH-.

The term "acyl" refers to alkanoyl, aroyl, heteroaroyl, aralkanoyl, heteroaralkanoyl and the like.

The term "acylamino" refers to alkanoylamino, aroylamino, heteroaroylamino, aralkanoylamino, heteroaralkanoylamino and the like.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention refer to salts formed with acids, namely acid addition salts, such as of mineral acids, organic carboxylic acids and organic sulfonic acids, e.g., hydrochloric acid, methanesulfonic acid and maleic acid.

Similarly, pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention refer to salts formed with bases, namely cationic salts, such as alkali and alkaline earth metal salts, e.g., sodium, lithium, potassium, calcium and magnesium, as well as ammonium salts, e.g., ammonium, trimethylammonium, diethylammonium and tris(hydroxymethyl)-methylammonium salts and salts with amino acids provided an acidic group constitutes part of the structure.

As described herein above, the present invention provides thiazolopyridine derivatives of formula (I), pharmaceutical compositions containing them, methods for preparing said compounds, and methods of treating glucokinase mediated conditions by administration of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutical composition thereof.

Preferred are the compounds of formula (I), designated as the A group, wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl or C_3 - C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

m is an integer from 1 to 5;

W is $-NR_8-$ in which

R_8 is hydrogen or lower alkyl; or

R_8 is $-C(O)R_9$, $-C(O)OR_9$, or $-C(O)NR_9R_{10}$ in which

R_9 is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or

R_{10} and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

- 9 -

W is absent provided that R_7 is not hydrogen when R_5 and R_6 are hydrogen and m is an integer of 1;

R_7 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or

R_7 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are the compounds in the A group wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl;

R_2 is C_3 - C_5 cycloalkyl;

R_3 is hydrogen;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 are hydrogen;

m is an integer from 1 to 5;

W is $-NR_8-$ in which

R_8 is hydrogen or lower alkyl; or

R_8 is $-C(O)R_9$, $-C(O)OR_9$, or $-C(O)NR_9R_{10}$ in which

R_9 is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or

R_{10} and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

W is absent provided R_7 is not hydrogen when m is 1;

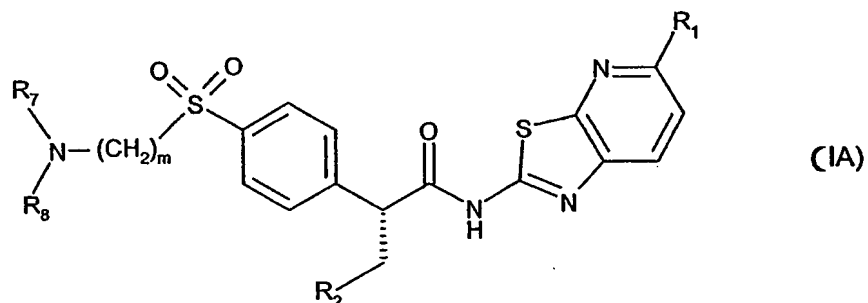
R_7 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or

R_7 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Further preferred are the compounds in the A group of the formula

- 10 -



wherein

R₁ is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, carboxy or carbamoyl;

R₂ is C₃-C₅ cycloalkyl;

m is an integer from 1 to 5;

R₇ is hydrogen, optionally substituted C₁-C₇ alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

R₈ is hydrogen or lower alkyl; or

R₈ is -C(O)R₉, -C(O)OR₉, or -C(O)NR₉R₁₀ in which

R₉ is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or

R₁₀ and R₉ combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

R₈ and R₇ combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are the compounds of formula (IA) wherein

R₁ is methoxy;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are also the compounds of formula (IA) wherein

R₂ is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are also the compounds of formula (IA) wherein

R_1 is methoxy;

R_2 is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are also the compounds of formula (IA) wherein

R_7 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are also the compounds of formula (I), designated as the B group, wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl or C_3 - C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring;

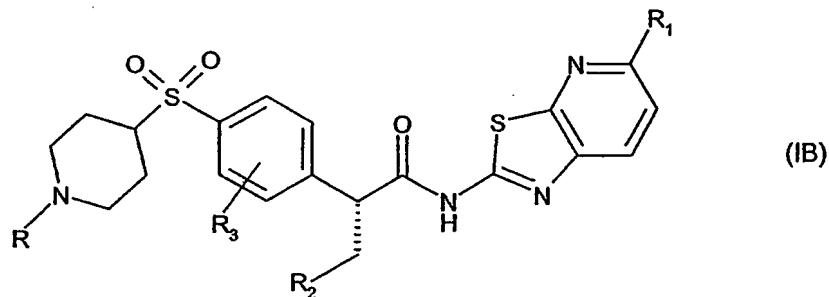
m is 1;

W is absent;

R_7 is hydrogen;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are the compounds in the B group of the formula



wherein

R₁ is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, carboxy or carbamoyl;

R₂ is C₃-C₅ cycloalkyl;

R₃ is hydrogen;

R is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, acyl, carbamoyl, sulfonyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl or aralkoxycarbonyl; or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are the compounds of formula (IB) wherein

R₁ is methoxy;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are also the compounds of formula (IB) wherein

R₂ is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are also the compounds of formula (IB) wherein

R₁ is methoxy;

R₂ is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the invention depending on the nature of the substituents possess one or more asymmetric centers. The resulting diastereoisomers, optical isomers, i.e., enantiomers, and geometric isomers, and mixtures thereof, are encompassed by the instant invention. Preferred are the compounds of the present invention wherein the substituent at the carbon atom adjacent to the amide group attains the *R*-configuration.

Particular embodiments of the invention are:

3-Cyclopentyl-*N*-(5-methoxy-thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-phenyl-ethanesulfonyl)-phenyl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-2-(4-ethoxymethanesulfonyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-oxo-propane-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide;

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide;

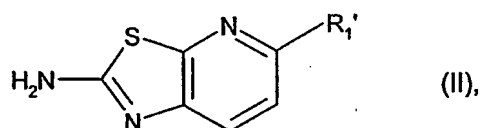
4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-1,1-methyl-piperidinium;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-N-methyl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide; and

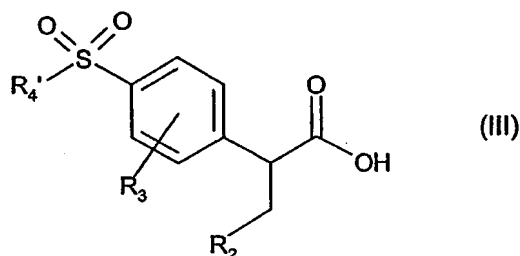
2-[4-[1-(3-Cyano-propyl)-piperidine-4-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

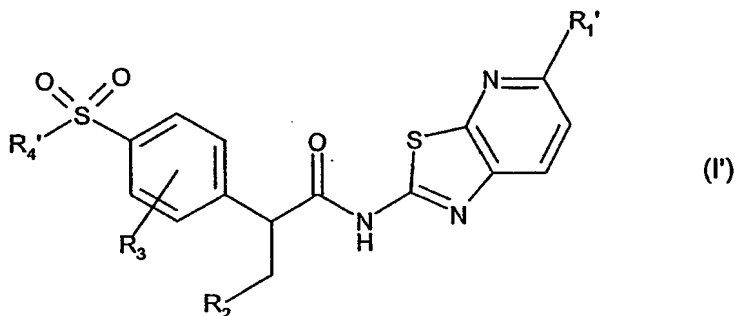
Compounds of formula (I) may be prepared by coupling an amine of the formula



or acid addition salts thereof, wherein R_1' represents R_1 as defined herein above, or R_1' is a group convertible to R_1 , with an activated derivative of a carboxylic acid of the formula



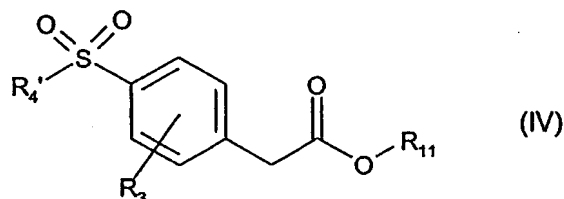
wherein R_2 and R_3 have meanings as defined herein, and R_4' represents R_4 as defined herein above, or R_4' is a group convertible to R_4 , to afford a compound of the formula



wherein R_1' , R_2 , R_3 and R_4' have meanings as defined for formulae (II) and (III).

In the coupling reaction cited herein above, activated derivatives of carboxylic acids, e.g., those corresponding to carboxylic acids of formula (III), include acid chlorides, bromides and fluorides, mixed anhydrides, lower alkyl esters and activated esters thereof, and adducts formed with coupling agents, such as 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), 1-hydroxy benzotriazole (HOBt), O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate and the like. Mixed anhydrides are preferably such from pivalic acid, or lower alkyl hemiesters of carbonic acids, such as ethyl or isobutyl analogs. Activated esters include, for example, succinimido, phthalimido or 4-nitrophenyl esters. An activated derivative of a carboxylic acid of formula (III) is, preferably, an acid chloride thereof. The reaction of an activated derivative of a carboxylic acid, e.g., those corresponding to carboxylic acids of formula (III), with an amine, e.g., those of formula (II), may be carried out in the presence of a base, such as pyridine, triethylamine (TEA), diisopropylethylamine (DIEA) or *N*-methylmorpholine (NMM) in an inert organic solvent, such as dichloromethane (DCM), *N,N*-dimethylformamide (DMF) or tetrahydrofuran (THF), or a mixture of solvents thereof. Carboxylic acids of formula (III) may be converted to their activated derivatives using methods described herein or according to methods generally known in the art, e.g., a carboxylic acid of formula (III) may be treated with a chlorinating agent such as thionyl chloride or oxalyl chloride to afford a corresponding acid chloride thereof, or by the treatment with a coupling agent such as EDCI or HOBt, or a mixture of coupling agents thereof.

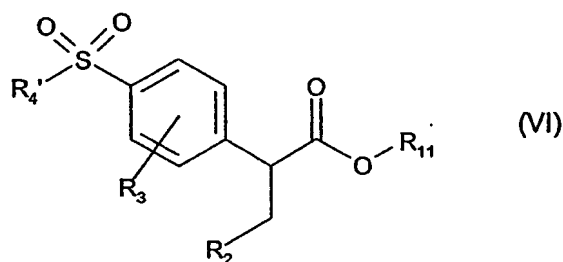
Amines of formula (II) and carboxylic acids of formula (III) are known, or if they are novel they may be prepared using methods described herein in the illustrative Examples, or modifications thereof, or using methods well known in the art. For example, compounds of formula (I) may be prepared by treating an ester of formula



wherein R_3 and R_4' have meanings as defined herein above, and R_{11} is lower alkyl, preferably, methyl or ethyl, with a base, such as sodium hydride, lithium diisopropylamide (LDA) or lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS), preferably LDA, followed by an alkylating agent of the formula



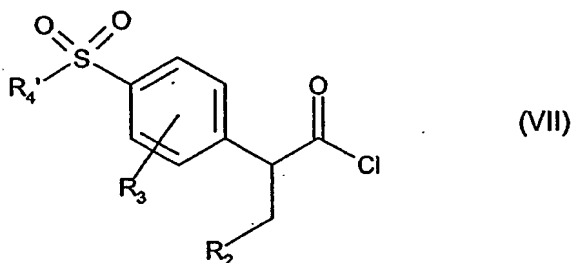
wherein R_2 has a meaning as defined herein, and Lg represents a leaving group, such as chloride, bromide or iodide, to afford a compound of the formula



wherein R_2 , R_3 , R_4' and R_{11} have meanings as defined herein above. The alkylation step is preferably conducted in a polar organic solvent, such as THF, DMF, *N*-methylpyrrolidone (NMP) or 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMTP), or in a mixture of solvents thereof. Esters of formula (IV) are known, or if they are novel they may be prepared using methods described herein in the illustrative Examples, or modifications thereof, or using methods well known in the art.

A resulting compound of formula (VI) may then be hydrolyzed, e.g., in the presence of an aqueous base such as sodium, lithium or potassium hydroxide and an organic solvent such as THF or lower alcohol, preferably, methanol or ethanol, to afford a carboxylic acid of the formula (III) wherein R_2 , R_3 and R_4' have meanings as defined herein above.

A resulting carboxylic acid of formula (III) may then be converted to an activated derivative thereof as described herein above, e.g., a carboxylic acid of formula (III) may be treated with a chlorinating agent such as thionyl chloride or oxalyl chloride to afford an acid chloride of the formula



wherein R_2 , R_3 and R_4' have meanings as defined herein above.

A resulting activated derivative of a carboxylic acid of formula (III), e.g., those of formula (VII) or those formed by the treatment with a coupling agent such as EDCI or HOBT, or a mixture of coupling agents thereof, may then be reacted with an amine of formula (II) under reaction conditions as described herein above to afford compounds of formula (I') wherein R_1' , R_2 , R_3 and R_4' have meanings as defined herein above.

The processes described herein above may be conducted under inert atmosphere, preferably under nitrogen atmosphere.

In starting compounds and intermediates which are converted to the compounds of the invention in a manner described herein, functional groups present, such as amino, thiol, carboxyl and hydroxy groups, are optionally protected by conventional protecting groups that are common in preparative organic chemistry. Protected amino, thiol, carboxyl and hydroxyl groups are those that can be converted under mild conditions into free amino thiol, carboxyl and hydroxyl groups without the molecular framework being destroyed or other undesired side reactions taking place.

The purpose of introducing protecting groups is to protect the functional groups from undesired reactions with reaction components under the conditions used for carrying out a desired chemical transformation. The need and choice of protecting groups for a particular reaction is known to those skilled in the art and depends on the nature of the functional group to be protected (hydroxyl group, amino group, etc.), the structure and stability of the molecule of which the substituent is a part and the reaction conditions.

Well-known protecting groups that meet these conditions and their introduction and removal are described, e.g., in McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); and Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

The above-mentioned reactions are carried out according to standard methods, in the presence or absence of diluent, preferably, such as are inert to the reagents and are solvents thereof, of catalysts, condensing or said other agents, respectively and/or inert atmospheres, at low temperatures, room temperature (RT) or elevated temperatures, preferably at or near the boiling point of the solvents used, and at atmospheric or super-atmospheric pressure. The preferred solvents, catalysts and reaction conditions are set forth in the appended illustrative Examples.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure antipodes.

Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known *per se*.

The invention also relates to any novel starting materials, intermediates and processes for their manufacture.

Depending on the choice of starting materials and methods, the new compounds may be in the form of one of the possible isomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof. The aforesaid possible isomers or mixtures thereof are within the purview of this invention.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates, e.g., those of formula (III), can be resolved into the optical antipodes by known methods, e.g., by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, the thiazolopyridine moiety may be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, e.g., by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, e.g., tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-O,O'-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic

acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, e.g., high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Finally, compounds of the invention are either obtained in the free form, as a salt thereof if salt forming groups are present, including quaternary ammonium salts thereof, or as prodrug derivatives thereof.

Compounds of the instant invention which contain acidic groups may be converted into salts with pharmaceutically acceptable bases. Such salts include alkali metal salts, like sodium, lithium and potassium salts; alkaline earth metal salts, like calcium and magnesium salts; ammonium salts with organic bases, e.g., trimethylamine salts, diethylamine salts, tris(hydroxymethyl)methylamine salts, dicyclohexylamine salts and *N*-methyl-D-glucamine salts; salts with amino acids like arginine, lysine and the like. Salts may be formed using conventional methods, advantageously in the presence of an ethereal or alcoholic solvent, such as a lower alkanol. From the solutions of the latter, the salts may be precipitated with ethers, e.g., diethyl ether. Resulting salts may be converted into the free compounds by treatment with acids. These or other salts can also be used for purification of the compounds obtained.

Compounds of the invention, in general, may be converted into acid addition salts, especially pharmaceutically acceptable salts. These are formed, e.g., with inorganic acids, such as mineral acids, e.g., sulfuric acid, phosphoric or hydrohalic acid, or with organic carboxylic acids, such as (C₁-C₄)-alkanecarboxylic acids which, e.g., are unsubstituted or substituted by halogen, e.g., acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, e.g., oxalic, succinic, maleic or fumaric acid, such as hydroxycarboxylic acids, e.g., glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, e.g., aspartic or glutamic acid, or with organic sulfonic acids, such as (C₁-C₄)-alkylsulfonic acids, e.g., methanesulfonic acid; or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted (for example by halogen). Preferred are salts formed with hydrochloric acid, maleic acid and methanesulfonic acid.

Prodrug derivatives of any compound of the invention are derivatives of said compounds which following administration release the parent compound *in vivo* via some chemical or physiological process, e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the parent compound. Exemplary prodrug derivatives are, e.g., esters of free carboxylic acids and *S*-acyl and *O*-acyl derivatives of thiols, alcohols or

phenols, wherein acyl has a meaning as defined herein. Preferred are pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid, e.g., lower alkyl esters, cycloalkyl esters, lower alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted lower alkyl esters, such as the ω -(amino, mono- or di-lower alkylamino, carboxy, lower alkoxy carbonyl)-lower alkyl esters, the α -(lower alkanoyloxy, lower alkoxy carbonyl or di-lower alkylaminocarbonyl)-lower alkyl esters, such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art.

In view of the close relationship between the free compounds, the prodrug derivatives and the compounds in the form of their salts, whenever a compound is referred to in this context, a prodrug derivative and a corresponding salt is also intended, provided such is possible or appropriate under the circumstances.

The compounds, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

As described herein above, the compounds of the present invention may be employed for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity. Such compounds may thus be employed therapeutically for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

The present invention further provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a pharmacologically active compound of the instant invention, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

The pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for enteral, such as oral or rectal; transdermal and parenteral administration to mammals, including man, for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity. Such conditions include impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

Thus, the pharmacologically active compounds of the invention may be employed in the manufacture of pharmaceutical compositions comprising an effective amount thereof in conjunction or admixture with excipients or carriers suitable for either enteral or parenteral application. Preferred are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with:

a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

- b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also
- c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired
- d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or
- e) absorbants, colorants, flavors and sweeteners.

Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions.

Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, preferably about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable formulations for transdermal application include a therapeutically effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Accordingly, the present invention provides pharmaceutical compositions as described above for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity, preferably, impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

The pharmaceutical compositions may contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention as defined above, either alone or in a combination with another therapeutic agent, e.g., each at an effective therapeutic dose as reported in the art. Such therapeutic agents include:

a) antidiabetic agents, such as insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 and NN-57-05445; RXR ligands such as GW-0791 and AGN-194204; sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors such as T-1095; glycogen phosphorylase A inhibitors such as BAY R3401; biguanides such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs such as Exendin-4 and GLP-1 mimetics; and DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as LAF237;

b) hypolipidemic agents such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rivastatin; squalene synthase inhibitors; FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid and aspirin;

c) anti-obesity agents such as orlistat; and

d) anti-hypertensive agents, e.g., loop diuretics such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril and trandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors; ACE/NEP inhibitors such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; renin inhibitors such as ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 and RO-66-1168; β -adrenergic receptor blockers such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nifedipine, nisoldipine and verapamil; aldosterone receptor antagonists; and aldosterone synthase inhibitors.

Other specific anti-diabetic compounds are described by Patel Mona in *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, in the figures 1 to 7, which are herein incorporated by reference. A compound of the present invention may be administered either simultaneously, before or after the other active ingredient, either separately by the same or different route of administration or together in the same pharmaceutical formulation.

The structure of the therapeutic agents identified by code numbers, generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g., Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference.

Accordingly, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention in combination with a therapeutically effective amount of another therapeutic agent, preferably selected from anti-diabetics, hypolipidemic agents, anti-obesity agents or anti-hypertensive agents, most preferably from antidiabetics or hypolipidemic agents as described above.

The present invention further relates to pharmaceutical compositions as described above for use as a medicament.

The present invention further relates to use of pharmaceutical compositions or combinations as described above for the preparation of a medicament for the treatment of conditions mediated by glucokinase activity, preferably, impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

Thus, the present invention also relates to a compound of formula (I) for use as a medicament; to the use of a compound of formula (I) for the preparation of a pharmaceutical composition for the prevention and/or treatment of conditions mediated by glucokinase activity, and to a pharmaceutical composition for use in conditions mediated by glucokinase activity comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefore.

The present invention further provides a method for the prevention and/or treatment of conditions mediated by glucokinase activity, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

A unit dosage for a mammal of about 50-70 kg may contain between about 1 mg and 1000 mg, advantageously between about 5-500 mg of the active ingredient. The therapeutically effective dosage of active compound is dependent on the species of warm-blooded animal (mammal), the body weight, age and individual condition, on the form of administration, and on the compound involved.

In accordance with the foregoing the present invention also provides a therapeutic combination, e.g., a kit, kit of parts, e.g., for use in any method as defined herein, comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to be used concomitantly or in sequence with at least one pharmaceutical composition comprising at least another therapeutic agent, preferably selected from anti-diabetic agents, hypolipidemic agents, anti-obesity agents and anti-hypertensive agents, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The kit may comprise instructions for its administration.

Similarly, the present invention provides a kit of parts comprising: (i) a pharmaceutical composition of the invention; and (ii) a pharmaceutical composition comprising a compound selected from an anti-diabetic, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent and an anti-hypertensive agent, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the form of two separate units of the components (i) to (ii).

Likewise, the present invention provides a method as defined above comprising co-administration, e.g., concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second drug substance, said second drug substance being an anti-diabetic, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent, e.g., as indicated above.

Preferably, a compound of the invention is administered to a mammal in need thereof.

Preferably, a compound of the invention is used for the treatment of a disease which responds to modulation of the glucokinase activity.

Preferably, the condition associated with glucokinase activity is selected from impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

Finally, the present invention provides a method or use which comprises administering a compound of formula (I) in combination with a therapeutically effective amount of an anti-diabetic agent, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent.

Ultimately, the present invention provides a method or use which comprises administering a compound of formula (I) in the form of a pharmaceutical composition as described herein.

As used throughout the specification and in the claims, the term "treatment" embraces all the different forms or modes of treatment as known to those of the pertinent art and in particular includes preventive, curative, delay of progression and palliative treatment.

The above-cited properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, e.g., mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. Said compounds can be applied *in vitro* in the form of solutions, e.g., preferably aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, e.g., as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-2} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1 mg/kg and 1 000 mg/kg, preferably between about 1 mg/kg and 100 mg/kg.

The activity of compounds according to the invention may be assessed by the following methods or methods well-described in the art:

The glucokinase activation *in vitro* may be determined by measuring the activation of recombinant GST-GK by a compound of the present invention in the absence or the presence of GKRP, a 68,000 Da protein inhibitor of GK. In these assays, formation of glucose-6-phosphate is coupled directly to the formation of thioNADH. GST-GK catalyzes the reaction of glucose and Mg-ATP to produce glucose-6-phosphate and ADP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) reduces thionicotinamide (thioNAD) to thioNADH. The assay measures the formation of NADH at 405 nM.

The basic GK assay components are as follows: 25 mM HEPES (pH 7.1), 25 mM KCl, 2.5 mM $MgCl_2$, 1 mM ATP (Sigma A-5394), 1 mM DTT, 1 mM thioNAD (Sigma T-7375), 80 units/mL G6PDH (Sigma G-5885), 10 mM glucose and 8.7 mg/mL GST-GK (110 nM). For assessing reversal of GK inhibition by GKRP, 20 μ M Fructose-1-phosphate (F-6-P) and 25 μ g/mL of recombinant GKRP (370 nM) are added to these assay components. F-1-P at 1 μ M is used as a control in the GK/GKRP assay. F-1-P reverses inhibition of GST-GK by GKRP.

The assay is done in standard, 96-well, round-bottom plates and the total assay volume is 25 μ L. Compounds are serially diluted into 100% DMSO and 0.5 μ L of diluted compound in 100% DMSO is added to the assay plate. Assay reagents (24.5 μ L) are added using a Zymark robotic platform. Buffer, containing HEPES, $MgCl_2$, KCl, thioNAD, G6PDH, F-6-P,

glucose, GKRP and GST-GK, are added (5 μ L) using the Zymark 8-channel hand pipet. The reaction is then initiated by adding 19.5 μ L of buffer containing HEPES, $MgCl_2$, KCl, DTT and ATP using the Zymark Reagent Addition Station/Reagent Addition Module. The plates are then delivered via the Zymark XP arm to a Thermomax plate reader and read kinetically over three min at 405 nM at RT. Units are expressed as milli-optical density per minute (mOD/min).

The glucokinase activation in rat hepatocytes may be determined as follows:

Hepatocytes are isolated by collagenase perfusion of the livers of overnight-fasted male Harlan Sprague-Dawley rats (Charles River Laboratories, Raleigh, NC) as previously described (see Berry et al., *J. Cell Biol.*, Vol. 43, pp. 506-520 (1969)). The cells are washed three times each with 100 mL of glucose-free Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM, Gibco BRL) containing 5% fetal bovine serum (FBS) and then suspended in glucose-free DMEM/5% FBS. Cells are plated in collagen coated 24-well plates (Becton Dickinson) at a density of 3×10^5 cells/well in 1 mL of William's Medium E (Sigma) supplemented with 5% FBS, and incubated at 37°C in 5% CO_2 /95% air. After cell attachment (~4 h), the medium is replaced with serum-free DMEM containing 5 mM glucose and 10 nM dexamethasone (Sigma), and cells are cultured further for 16-20 h prior to use.

The rate of glucose phosphorylation is determined by the release of 3H_2O from [2- 3H]glucose. The medium from the cultured hepatocytes is removed, and the cells are pre-incubated in 150 μ L of fresh serum-free DMEM containing 5 mM glucose and compound (1, 10 and 30 μ M) or DMSO for 3 h at 37°C. The final concentration of DMSO is 0.2%. The medium is then removed and 150 μ L of a fresh mixture of DMEM/5 mM glucose containing compound or DMSO, and 1 μ Ci of [2- 3H]glucose (NEN) is added. As a positive control for stimulation of glucose phosphorylation, cells are pre-incubated in serum-free DMEM/5 mM glucose medium containing DMSO for 3 h and then are incubated for 1 h in labeled glucose medium containing 0.5 mM fructose/DMSO (precursor of F-1-P, AnalaR[®] from BDH). All conditions are tested in quadruplicate where one well per plate received 200 μ L of the appropriate medium plus labeled glucose (instead of 150 μ L) of which 50 μ L is immediately removed and placed in a 1.2 mL microfuge tube (Costar) containing 10 μ L of 1 N HCl. This sample is used as a 0-minute time point for determining background 3H_2O release (exchange values). Following the addition of the labeled glucose media, hepatocytes are incubated at 37°C on a slow moving rocker for 1 h.

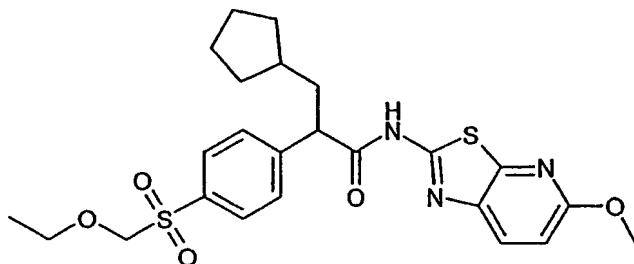
On termination of the incubation, 50 μL of the culture medium is collected into microfuge tubes containing 10 μL of 1 N HCl, and determination of $^3\text{H}_2\text{O}$. The tubes are left uncapped and each is placed inside a 20 mL glass scintillation vial (Wheaton) containing 1.5 mL of deionized water. The vials are capped tightly and incubated at 37°C in a dry incubator for 2 days ($^3\text{H}_2\text{O}$ from the reaction mixture will equilibrate with the water in the vial). A standard curve is generated using [^3H] H_2O (NEN) to correct for exchange. 50 μL aliquots of serial dilutions of the labeled water are added to 10 μL of 1 N HCl and exchange is performed as described for the samples (typically, approximately 90% exchange is observed). The microfuge tubes are then removed from the vials carefully to minimize the removal of any water from the vial and 18 mL of scintillation cocktail (Ready Safe, Beckman Coulter) is then added to each vial. The ^3H -label recovered from [$2\text{-}^3\text{H}$]glucose in the water is determined using a Beckman Model LS500 scintillation counter and the counts (minus the 0-time point) are corrected for recovery of $^3\text{H}_2\text{O}$. The amount of glucose de-tritiated in nanomoles/h per 10^6 cells is calculated, and the results are expressed as percent increase over the DMSO control.

Illustrative of the invention, the compound of Example 1 demonstrates an EC_{50} of about 106 nM in the *in vitro* assay measuring the activation of recombinant GST-GK.

The following Examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 50 mmHg and 100 mmHg. The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, e.g., microanalysis, melting point (m.p.) and spectroscopic characteristics, e.g., MS, IR and NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

Example 1

3-Cyclopentyl-2-(4-ethoxymethanesulfonyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide



A. (4-Ethoxymethylsulfanyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester

A 100 mL 3-necked round bottom flask is charged with (4-mercapto-phenyl)-acetic acid ethyl ester (10 g, 0.0151 mol), followed by the addition of (20 mL) acetonitrile. The reaction mixture is cooled to 0°C followed by the addition of 10 mL (0.13 mol) of pyridine and 5.30 g (0.056 mol) of chloromethylethyl ether in 10 mL of acetonitrile in a dropwise manner. The reaction mixture is brought to RT followed by heating at reflux for 24 h. The reaction is worked up by evaporating the solvent under vacuum. The residue thus obtained is diluted with water (20 mL) followed by addition of dilute aqueous hydrochloride solution. This is extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic layer is washed with dilute aqueous hydrochloric acid solution, water and finally with brine. The organic layer is dried over sodium sulfate and evaporated under vacuum to give (4-ethoxymethylsulfanyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester as yellow oil.

B. (4-Ethoxymethylsulfonyl-phenyl)acetic acid ethyl ester

A 500 mL 3-necked flask is charged with 10 g (0.39 mL) of the title A compound, (4-ethoxymethylsulfanyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester in 150 mL of DCM. To this is then added m-chloroperoxy-benzoic acid (60%, 16.25 g, 0.064 mol) in portions at 0°C. The reaction mixture is brought to RT and stirred for additional 4 h. The reaction is worked up by repeated washings with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (5 x 100 mL), water and brine. The organic layer is separated, dried over sodium sulfate and evaporated under vacuum to give (4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester as a white crystalline solid.

C. 3-Cyclophenyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-propionic acid ethyl ester

A 250 mL 3-necked flask is charged with 5 g (0.017 mol) of the title B compound, (4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-acetic acid ethyl ester in THF (50 mL) and to this is added DMTP (3 mL). The reaction mixture is then cooled to -78°C, maintained at this temperature for 45 min, and then LDA (11 mL, 2.0 M solution in heptane/tetrahydrofuran, 0.021 mol) is added. The reaction mixture is maintained at -78° for 1 h, then charged with cyclopentylmethyl iodide (4.10 g, 0.020 mL) in 5 mL of THF and 3 mL of DMTP. The reaction is maintained initially at -78°C for 4 h and then at RT for 8 h. The reaction mixture is quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (50 mL) followed by layer separation. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and both the organic layers are combined, washed with water (100 mL) and brine. The organic layer is then dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under vacuum to give the crude

product as a brown oil which is purified by column chromatography over Silica gel (60 – 120 mesh) using ethyl acetate in hexane to afford pure 3-cyclophenyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-propionic acid ethyl ester as a colorless oil.

D. 3-Cyclopentyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-propinoic acid

A solution of the title C compound, 3-cyclophenyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-propionic acid ethyl ester (4 g, 0.010 mol) in a mixture of methanol (25 mL) and water (25 mL) is treated with 900 mg (0.022 mol) of sodium hydroxide. The reaction mixture is stirred at 60°C for 6 h, then concentrated under vacuum. The residue is re-dissolved in water (15 mL) and extracted with diethyl ether (25 mL). The aqueous layer is then acidified to pH 1 with 1 N aqueous hydrochloric acid solution. The organic solution is extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated under vacuum to give 3-cyclopentyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-propinoic acid as a white solid.

E. 5-Methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine

A solution of 6-methoxy-pyridin-3-ylamine (5.0 g, 0.0403 mol) in 10 mL of acetic acid is added slowly to a solution of potassium thiocyanate (20 g, 0.205 mol) in 100 mL of acetic acid at 0°C followed by a solution of bromine (2.5 mL, 0.0488 mol) in 5 mL of acetic acid. The reaction is stirred for 2 h at 0°C and then allowed to warm to RT. The resulting solid is collected by filtration and washed with acetic acid, then partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The insoluble material is removed by filtration and the organic layer is evaporated and dried to afford 5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine as a tan solid.

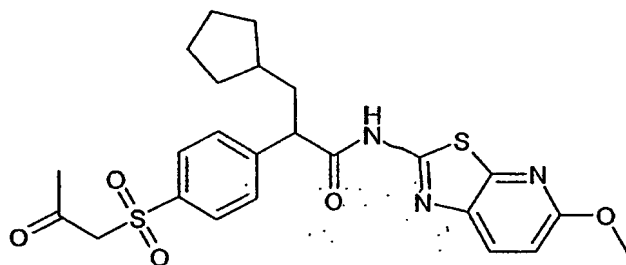
F. 3-Cyclopentyl-2-(4-ethoxymethanesulfonyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide

A solution of the title D compound, 3-cyclopentyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-propionic acid (1 g, 0.0029 mol), HOBt (596 mg, 0.0044 mol), EDCI hydrochloride (846 mg, 0.0044 mol) and 583 mg (0.0032 mol) of the title E compound, 5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine in DCM is treated with DIEA (2 mL, 0.011 mol). The reaction is stirred at 25°C for 24 h. The reaction mixture is treated with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and washed with water. The resulting organic layer is then washed with 1 N aqueous hydrochloric acid solution followed by water and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under vacuum. The crude product is purified by

column chromatography over Silica gel (60-120 mesh) using 80/20 - hexane/ethyl acetate to give 3-cyclopentyl-2-(4-ethoxymethylsulfonyl-phenyl)-*N*-(5-methoxythiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl)-propionamide as a white solid: MS *m/z* (ES) 502.13 (*M*-1⁺, 100%); m.p. 158-160°C; ¹H NMR δ 12.7 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.4, 1H), 7.88 (d, *J*=7.2, 2H), 7.69 (d, *J*=7.6, 2H), 6.91 (d, *J*=8.8, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.10-1.15 (m, 2H), 1.02-1.12 (m, 3H).

Example 2

3-Cyclopentyl-*N*-(5-methoxy-thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-oxo-propane-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide



A. [4-(2-Oxo-propylsulfanyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester

To a solution of (4-mercaptophenyl)-acetic acid ethyl ester (10 g, 0.051 mol) in 150 mL of acetone is added potassium carbonate (anhydrous, 8.51 g, 0.061 mol) at 0°C, followed by dropwise addition of chloroacetone (5 mL, 0.061 mol) in 10 mL of acetone at 0°C. The reaction is then maintained at RT for 2h. The reaction is filtered and the filtrate is concentrated under vacuum. The residue thus obtained is diluted with 15 mL of water and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic layer is then washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under vacuum to give [4-(2-oxo-propylsulfanyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester as a yellow oil.

B. [4-(2-Oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester

A solution of the title A compound, [4-(2-oxo-propylsulfanyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester (10 g, 0.039 mol) in 400 mL of DCM is treated in portions with 3-chloroperoxybenzoic acid (60%, 22 g, 0.12 mol) at 0°C and reaction mixture stirred at RT for 5 h. The reaction is worked up by washing it repeatedly with aqueous saturated sodium bicarbonate solution (6 x 100 mL). The organic layer is separated, washed with water and brine and finally dried over sodium sulfate. It is then filtered and evaporated under vacuum to give [4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester white solid.

C. 3-Cyclopentyl-2-[4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-propionic acid ethyl ester

A solution of the title B compound, [4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester (8 g, 0.028 mol) in 5 mL of DMTP and 80 mL of THF is cooled to -78°C and then treated with 15 mL of LDA (2 M solution in THF/hexane, 0.030 mol). The reaction is maintained at -78°C for 20 min and then treated with a solution of 5.91 g (0.028 mol) of cyclopentylmethyl iodide in a mixture of THF (10 mL) and DMTP (3 mL), and the reaction is maintained at -78°C for 6 h and subsequently at RT for another 6 h. The reaction is quenched with saturated ammonium chloride solution (20 mL). The organic layer is separated and aqueous layer then extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). Both the organic layers are combined and then washed with water. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under vacuum to give a brown oil as a crude product which is purified by column chromatography over Silica gel (60–120 mesh) using 80/20 - hexane/ethyl acetate as an eluent to give 3-cyclopentyl-2-[4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-propionic acid ethyl ester as a white solid.

D. 3-Cyclopentyl-2-[4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-propionic acid

A solution of the title C compound, 3-cyclopentyl-2-[4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-propionic acid ethyl ester (5 g, 0.013 mol) in 40 mL of methanol and 50 mL of water is treated with 1 g (0.027 mol) of sodium hydroxide and the reaction is stirred at 25°C for 6 h. The reaction mixture is concentrated under vacuum, and the residue is re-dissolved in water and extracted with diethyl ether (50 mL). The aqueous layer is then acidified to pH 1 with 1 N aqueous hydrochloric acid solution. This solution is extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic layer is washed with water and brine, dried over sodium sulfate and then filtered and evaporated under vacuum to give 3-cyclopentyl-2-[4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-propionic acid as a white solid.

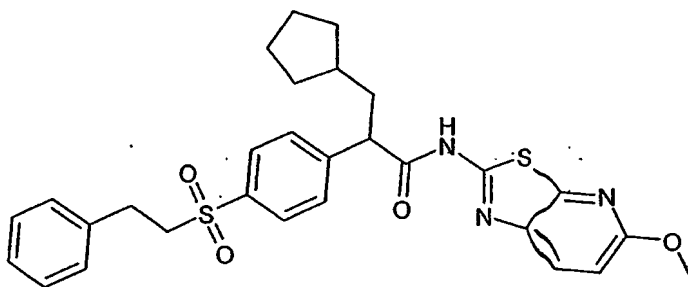
E. 3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-oxo-propane-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide

To a solution of the title D compound, 3-cyclopentyl-2-[4-(2-oxo-propylsulfonyl)-phenyl]-propionic acid (400 mg, 0.0011 mol) in 50 mL of DCM, HOBt (250 mg, 0.0018 mol), EDCI hydrochloride (340 mg, 0.0017 mol) and 5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylamine (235 mg, 0.0012 mol) are added followed by the addition of 0.66 mL (0.0037 mol) of DIEA. The reaction is stirred at 25°C for 24 h, then worked up by treating it with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The resulting organic layer is washed with 1 N aqueous hydrochloric acid solution, followed by water and brine washings. The organic layer is dried

over sodium sulfate, filtered and then evaporated under vacuum to give a brown solid. The reaction product is purified by column chromatography over Silica gel (60 –120 mesh) using 80% hexane in ethyl acetate as an eluent to give 3-cyclopentyl-*N*-(5-methoxy-thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-oxo-propane-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide as a brown solid: MS *m/z* (ES) 502 (*M*+1⁺, 100%); m.p. 67-71°C; ¹H NMR δ 12.71 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.8, 1H), 7.65-7.90 (m, 4H), 6.91 (d, *J*=8.8, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 3H), 1.30-1.42 (m, 3H), 1.00-1.20 (m, 2H).

Example 3

3-Cyclopentyl-*N*-(5-methoxy-thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-phenylethanesulfonyl)-phenyl]-propionamide



The title compound is prepared analogously to Examples 1 and 2: MS *m/z* (ES) 548 (*M*+1⁺, 100%); m.p. 169-172°C; ¹H NMR δ 12.69 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.8, 1H), 7.89 (d, *J*=8.0, 2H), 7.64 (d, *J*=8.0, 2H), 7.08-7.20 (m, 5H), 6.90 (d, *J*=8.8, 1H), 4.08 (t, *J*=7.6, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61-3.65 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.07-1.20 (m, 2H).

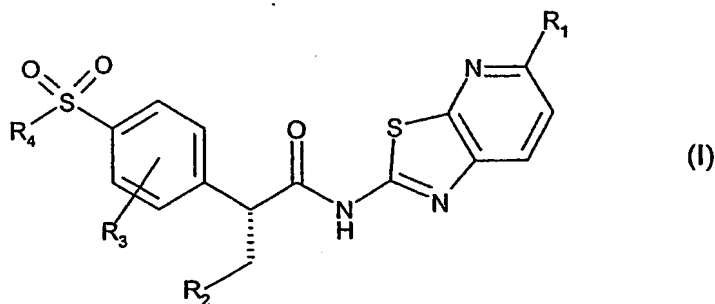
The following examples may be prepared according to methods as described herein above:

Example 4

Example	Structure	Chemical Name	MS, M+1 ⁺
4-1		4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	629.82
4-2		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	529.7
4-3		4-{4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzenesulfonyl}-1,1-methyl-piperidinium	558.76
4-4		3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-N-methyl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide	557.75
4-5		2-[4-[1-(3-Cyano-propyl)-piperidine-4-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide	596.79

What is claimed is:

1. A compound of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl or C_3 - C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl; or

R_5 and R_6 combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring;

m is an integer from 1 to 5;

W is $-NR_8-$ in which

R_8 is hydrogen or lower alkyl; or

R_8 is $-C(O)R_9$, $-C(O)OR_9$, or $-C(O)NR_9R_{10}$ in which

R_9 is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or

R_{10} and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

W is absent provided that R_7 is not hydrogen when R_5 and R_6 are hydrogen and m is an integer of 1;

R_7 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or

R_7 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to Claim 1, wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl or C_3 - C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 are independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

m is an integer from 1 to 5;

W is $-NR_8-$ in which

R_8 is hydrogen or lower alkyl; or

R_8 is $-C(O)R_9$, $-C(O)OR_9$, or $-C(O)NR_9R_{10}$ in which

R_9 is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R_{10} is hydrogen or lower alkyl; or

R_{10} and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

W is absent provided that R_7 is not hydrogen when R_5 and R_6 are hydrogen and m is an integer of 1;

R_7 is hydrogen, optionally substituted C_1 - C_7 alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or

R_7 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to Claim 2, wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl;

R_2 is C_3 - C_5 cycloalkyl;

R_3 is hydrogen;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 are hydrogen;

m is an integer from 1 to 5;

W is -NR₈- in which

R₈ is hydrogen or lower alkyl; or

R₈ is -C(O)R₉, -C(O)OR₉, or -C(O)NR₉R₁₀ in which

R₉ is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or

R₁₀ and R₉ combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or

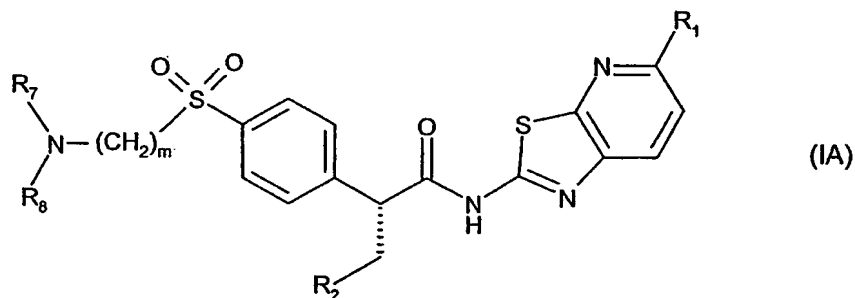
W is absent provided R₇ is not hydrogen when m is 1;

R₇ is hydrogen, optionally substituted C₁-C₇ alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or

R₇ and R₈ combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to Claim 3 of the formula



wherein

R₁ is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, carboxy or carbamoyl;

R₂ is C₃-C₅ cycloalkyl;

m is an integer from 1 to 5;

R₇ is hydrogen, optionally substituted C₁-C₇ alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

R₈ is hydrogen or lower alkyl; or

R₈ is -C(O)R₉, -C(O)OR₉, or -C(O)NR₉R₁₀ in which

R₉ is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl;

R₁₀ is hydrogen or lower alkyl; or

R_{10} and R_9 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring; or
 R_8 and R_7 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;
or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to Claim 4, wherein

R_1 is methoxy;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound according to Claim 4, wherein

R_2 is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound according to Claim 4, wherein

R_1 is methoxy;

R_2 is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound according to Claim 4, wherein

R_7 and R_8 combined are alkylene which together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound according to Claim 1, wherein

R_1 is hydrogen, halogen, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, carbamoyl or optionally substituted amino;

R_2 is C_3 - C_6 cycloalkyl or C_3 - C_6 heterocyclyl;

R_3 is hydrogen, halogen, cyano, lower alkyl or lower alkoxy;

R_4 is $-(CR_5R_6)_m-W-R_7$ in which

R_5 and R_6 combined are alkylene which together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 7-membered ring;

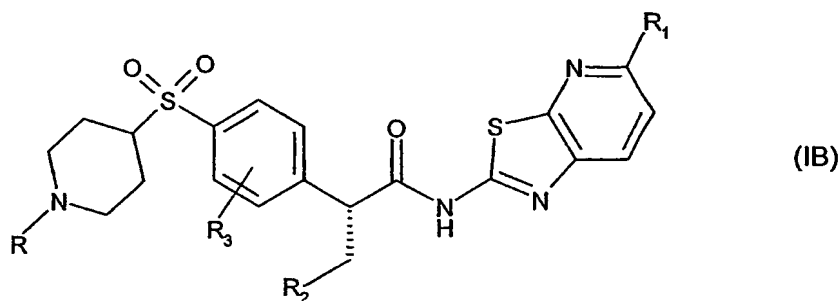
m is 1;

W is absent;

R_7 is hydrogen;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound according to Claim 9 of the formula



wherein

R_1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, carboxy or carbamoyl;

R_2 is C_3 - C_5 cycloalkyl;

R_3 is hydrogen;

R is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, acyl, carbamoyl, sulfonyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl or aralkoxycarbonyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound according to Claim 10, wherein

R_1 is methoxy;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound according to Claim 10, wherein

R_2 is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A compound according to Claim 10, wherein

R₁ is methoxy;

R₂ is cyclopentyl;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A compound according to Claim 1 which is selected from:

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-phenyl-ethanesulfonyl)-phenyl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-2-(4-ethoxymethanesulfonyl-phenyl)-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(2-oxo-propane-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide;

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(piperidine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide;

4-[4-[2-Cyclopentyl-1-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-benzenesulfonyl]-1,1-methyl-piperidinium;

3-Cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-N-methyl-2-[4-(1-methyl-piperidine-4-sulfonyl)-phenyl]-propionamide; and

2-[4-[1-(3-Cyano-propyl)-piperidine-4-sulfonyl]-phenyl]-3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-propionamide;

or an enantiomer thereof; or an enantiomeric mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A method for the activation of glucokinase activity in mammals which method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

16. A method for the treatment of conditions associated with glucokinase activity in mammals which method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.
17. A method according to Claim 16, which method comprises administering said compound in combination with a therapeutically effective amount of an anti-diabetic agents, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent.
18. A method for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity which method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.
19. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.
20. A pharmaceutical composition according to Claim 19 for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.
21. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with a therapeutically effective amount of an anti-diabetic agents, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent.
22. A pharmaceutical composition according to Claim 21 for the treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.
23. A pharmaceutical composition according to Claim 19 or 21, for use as medicament.
24. Use of a pharmaceutical composition according to Claim 19 or 21, for the preparation of a medicament for the treatment of conditions associated with glucokinase activity.
25. Use of a compound according to Claim 1, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of conditions associated with glucokinase activity.
26. Use according to claim 24 or 25, wherein the condition associated with glucokinase activity is selected from impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.
27. A compound according to Claim 1, for use as a medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D513/04 A61K31/429

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/050645 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BEBERNITZ, GREGORY, RAYMOND) 17 June 2004 (2004-06-17) the whole document example 3	1-27
P, X	WO 2004/072031 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; FYFE, MATTHEW, COLIN, THOR; GARDNER, LISA, S) 26 August 2004 (2004-08-26) the whole document	1-27
X	WO 02/46173 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 June 2002 (2002-06-13) the whole document	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2005

Date of mailing of the international search report

19/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deutsch, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/003454

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004050645	A	17-06-2004	AU 2003302279 A1 CA 2498089 A1 WO 2004050645 A1 EP 1549626 A1	23-06-2004 17-06-2004 17-06-2004 06-07-2005
WO 2004072031	A	26-08-2004	US 2004181067 A1 WO 2004072031 A2	16-09-2004 26-08-2004
WO 0246173	A	13-06-2002	AU 2190202 A BR 0115999 A CA 2429642 A1 CN 1476438 A WO 0246173 A1 EP 1341774 A1 JP 2004517087 T US 2002111372 A1 US 2002103241 A1 US 2002103199 A1 US 2002107396 A1 ZA 200303748 A	18-06-2002 30-09-2003 13-06-2002 18-02-2004 13-06-2002 10-09-2003 10-06-2004 15-08-2002 01-08-2002 01-08-2002 08-08-2002 16-08-2004